

**АО «Медицинский университет Астана»**

# Паранеопластический синдром

***Подготовила: Рамбердиева Г.К.***

***758ВВ***

***Приняла: Карина К.К.***

***Астана – 2015 г***

- **Паранеопластический синдром (ПНС)** — клинико-лабораторные нарушения, возникающие при злокачественных опухолях и обусловленные не локальным ростом первичной или метастатической опухоли, а неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем или эктопической продукцией опухолью биологически активных веществ.

Термин «ПНС» введен в медицинскую практику в 1948 г. Знание ПНС важно для врачей любых специальностей, так как опухоли различной локализации до появления местной симптоматики могут проявляться неспецифическими признаками, которые нередко ошибочно трактуются как самостоятельные заболевания, что приводит к запоздалой диагностике опухоли и назначению неадекватной терапии. ПНС наблюдается у 15% больных злокачественными опухолями.

# Общая характеристика ПНС

- 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.

# Патогенез

- Опухоль может вызывать нарушение функции различных тканей путем эктопической экспрессии гормональных факторов. Например, гиперкальциемия при опухолях развивается в результате эктопической экспрессии ПТГ-связанных белков, которые несколько отличаются от самого ПТГ, однако их физиологическая активность не отличается от действия самого ПТГ. Этим обусловлена повышенная костная резорбция. Вместе с тем паратиреоидные белки могут способствовать росту самой опухоли и развитию остеолитических метастазов. Чаще всего этот механизм присущ железистой карциноме легких и почек.
- Другой механизм формирования паранеопластического синдрома может быть связан с опухолевыми антигенами, на появление которых иммунная система человека реагирует образованием аутоантител, в том числе антител к двуспиральной ДНК и антинуклеарных антител. В настоящее время известно более 400 типов таких антигенов. В большинстве случаев клиническое значение этих аутоантител не установлено, однако при некоторых паранеопластических состояниях (паранеопластическая неврологическая дегенерация) их роль определена.

# Виды паранеопластических синдромов:

- эндокринопатии
- гематологические
- желудочно-кишечные
- почечные
- кожные
- неврологические
- костно-суставные и прочие.

# Основные ревматические паранеопластические синдромы

Синдром	Клиническая характеристика	Ассоциация с новообразованием	Лабораторная диагностика	Другие методы диагностики
Дерматомиозит и полимиозит	Неуклонно прогрессирующая проксимальная мышечная слабость; кожная сыпь при дерматомиозите	Одинаково часто встречается при различных опухолях	Повышение креатинфосфокиназы (КФК)	Электромиография; биопсия мышцы
Миастенический синдром (Итона—Ламберта)	Мышечная слабость (наиболее выражена в тазовом поясе и бедрах); диплопия, дизартрия, птоз	Мелкоклеточный рак легких		Электромиография
Гипертрофическая остеоартропатия	Гипертрофия пальцев кистей и стоп; периостит с оссалгиями; артралгии или явный артрит с выпотом	Аденокарцинома легких, мезотелиома, метастазы легких	Повышение щелочной фосфатазы, СОЭ	Рентгенография длинных трубчатых костей; сцинтиграфия скелета
Параканкрозный полиартрит	Асимметричный артрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей	Рак молочных желез у женщин; у мужчин преимущественной локализации опухоли не выявлено	Отсутствие РФ и АНА в сыворотке крови	Отсутствие специфических рентгенологических изменений

# Основные ревматические паранеопластические синдромы

Амилоидоз	Периферическая нейропатия; кожная пурпура, подкожные узелки, склеродермоподобная инфильтрация кожи, артропатия, синдром карпального канала, кардиомиопатия	Множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, лимфомы и карцинома		Биопсия мягких тканей
Волчаночноподобный синдром	Синдром Рейно; плеврит; пневмонит; перикардит; неэрозивный полиартрит	Аденокарцинома яичников, лимфома, тимома, миелома, рак легких, толстой кишки, молочной железы, яичек	Антитела к ДНК	
Симпатическая дистрофия: I типа (синдром плечо—кисть); II типа (полиартрит, пальмарный фасциит)	I тип: боль в верхних конечностях, трофические изменения кожи; II тип: то же; агрессивный полиартрит и пальмарный фасциит	I тип: головной мозг, легкие, матка, молочная железа, пищевод II тип: рак яичников, мелкоклеточный рак легких, аденокарцинома поджелудочной железы, хронический миелолейкоз, злокачественная неходжкинская лимфома		Рентгенография верхних конечностей (остеопения); сцинтиграфия скелета

# Паранеопластическая склеродермия

- Паранеопластическая склеродермия, или псевдосклеродермические синдромы, ассоциированные с опухолью, значительно менее известны врачам. Выделяют 3 основных варианта паранеопластического склеродермического синдрома.
- Первый вариант наиболее близок к общепринятому представлению о паранеопластическом синдроме. Характерно преимущественное поражение периартикулярных тканей, фиброзиты, индуративные изменения в области кистей (включая пальмарный фиброз), предплечий, голеней с развитием стойких контрактур, нарастающее ограничение движений, что приводит к ошибочному диагнозу системной склеродермии (ССД). Однако склеродактилия, маскообразность лица, синдром Рейно и висцеральные проявления ССД, как правило, отсутствуют. Морфологически выявляют пролиферацию фибробластов.
- Причиной чаще является **рак яичников, матки, грудных желез, легких.**



# Паранеопластическая склеродермия

- Второй, более редкий вариант паранеопластического склеродермического синдрома по клинической картине практически не отличается от ССД (подобно паранеопластическому дерматомиозиту). К особенностям опухолиассоциированной ССД следует отнести быстрое прогрессирование и высокую активность процесса, относительно молодой возраст больных (35-43 года), преобладание периферической симптоматики, резистентность к проводимой терапии, плохой прогноз. Признаки ССД предшествовали клиническим проявлениям опухолевого процесса за 1—1,5 года, летальному исходу — за 1,5-2 года. Отмечалась особая "злокачественность" и галопирующее течение опухолевого процесса (лимфобластная лимфосаркома, рак молочных желез и яичников с множественными метастазами).

# Паранеопластическая склеродермия

- При третьем варианте нет свойственных ССД нарушений микроциркуляции и висцеральных проявлений, но имеется сходная общая симптоматика (нарастающие слабость, похудание, некоторая маскообразность лица), нередко артралгии, миалгии, нейродистрофические изменения, лабораторные сдвиги. Если при первых двух вариантах наблюдаются характерные для ССД индуративные изменения тканей, фиброзные контрактуры, иногда плотный отек и сосудистая патология (можно говорить о стимулировании фиброзной трансформации тканей и предполагать своеобразный "перекрест" механизмов развития обоих заболеваний), то в основе третьего варианта лежат общие метаболические нарушения и скорее внешнее сходство облика больных, т.е. симуляция ССД, в связи с чем этот вариант можно назвать псевдосклеродермическим.

# Паранеопластический дерматомиозит/ полимиозит.

- Доля паранеопластического дерматомиозита/полимиозита составляет 15—20% случаев ДМ/ПМ у взрослых; она значительно увеличивается (до 40—50%) в возрасте после 50 лет. У детей паранеопластический ДМ/ПМ встречается сравнительно редко. Чаще злокачественную опухоль выявляют на фоне или через несколько месяцев (до 2 лет) после установления диагноза ДМ/ПМ, реже признаки ДМ/ПМ развиваются позже выявления опухоли, в том числе при рецидиве ее или метастазировании. Наиболее часто Паранеопластический ДМ/ПМ встречается при раке грудных желез, легких, яичников и матки, желудочно-кишечного тракта, хотя он развивается и при опухолях другой локализации, включая саркому, лимфому и другие лимфопролиферативные заболевания.

# Паранеопластический дерматомиозит/ полимиозит.

- Паранеопластический дерматомиозит/полимиозит иногда протекает по типу классического ДМ, однако он может иметь и ряд особенностей:
  - 1) чаще развивается после 40 лет;
  - 2) поражение кожи может отсутствовать, преобладает картина полимиозита или миопатии;
  - 3) антинуклеарные антитела выявляют значительно реже;
  - 4) преимущественно острое и подострое течение;
  - 5) состояние больных обычно улучшается при радикальном лечении опухоли и может вновь ухудшиться при рецидиве ее;
  - 6) лечение высокими дозами кортикостероидов, цитостатиками дает лишь временный эффект, т.е. отмечается резистентность к проводимой терапии.

# Паранеопластический дерматомиозит/ полимиозит.

- Паранеопластический дерматополимиозит может предшествовать опухолевому росту, возникать одновременно с ним или развиваться на фоне имеющейся злокачественной опухоли. Симптоматика опухоли в первые 3 года после начала болезни, как правило, не выявляется. После радикального лечения злокачественной опухоли клинические проявления дерматополимиозита обычно исчезают, а их рецидив свидетельствует о метастазировании опухоли.

# Паранеопластический синдром с чертами системной красной волчанки

- ОТНОСИТЕЛЬНО редко встречается (полиартрит, полисерозит, положительные антинуклеарные антитела) или ревматоидного артрита, болезни Стилла, ювенильного артрита. В сочетании с опухолью может развиваться кожный васкулит лейкоцитокластического типа, отражающий реакцию гиперчувствительности на опухолевый антиген или связанный с опухолью антиген (с наличием или без образования иммунных комплексов). Васкулит может быть проявлением лимфомы, множественной миеломы.

# Анкилозирующий спондилоартрит

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

- **Синдром Шегрена** чаще развивается при бронхогенном раке легких и характеризуется острым развитием и прогрессирующим течением.
- **Миастенический синдром (Итона-Ламберта)**. Указанный синдром относится к аутоиммунным формам патологии, основным его проявлением является мышечная слабость. Чаще всего миастенический синдром развивается у больных раком легких, особенно при мелкоклеточном раке. Е. Ламберт [и др.] (1956, 1965) обнаружили и описали этот синдром у 6 % пациентов с мелкоклеточным раком легких и менее чем у 1 % пациентов с другими опухолями легких.



# Ревматоидный артрит

- **Артритом опухолевого генеза** присущи острое начало, асимметричное поражение суставов верхних или нижних конечностей. Клиническая картина нередко напоминает ревматоидный артрит. Для псевдоревматоидного артрита характерны следующие признаки:
  - асимметричный моно-, олиго- или полиартрит;
  - невыраженность воспалительной реакции суставов;
  - отсутствие деформации;
  - уплотнение периартикулярных тканей;
  - отсутствие ревматоидных узелков и РФ в крови;
  - отсутствие патологических изменений на рентгенограммах костей и суставов;
  - рефрактерность к противовоспалительной терапии;
  - эффективность противоопухолевого лечения, что сопровождается положительной динамикой суставного синдрома.
- Характерно также несоответствие между тяжелым состоянием больных и относительно невыраженным суставным синдромом. Ревматоидоподобный синдром можно заподозрить при поражении суставов у больных пожилого и старческого возраста, хотя возможно развитие ювенильного артрита при опухолях у детей.

Суставной синдром у больных злокачественными опухолями может сочетаться с другими паранеопластическими проявлениями (серозиты, лихорадка, поражение кожи, лабораторные сдвиги). Подобное сочетание в зависимости от характера симптомов нередко напоминает ССД, СКВ, синдром Шегрена, системные васкулиты.

# Костно-суставные ПНС

## Гипертрофическая остеоартропатия.

Может быть первичной, но нередко обусловлена опухолями органов грудной клетки (чаще бронхогенный рак легких) или хроническими гнойными заболеваниями легких, средостения и плевры. Характеризуется утолщением концевых отделов пальцев рук и ног ("барабанные палочки") с изменением ногтей по типу "часовых стекол", явлениями периостита с элементами новообразования костных структур, артритом и вегетативно-сосудистыми нарушениями (акроцианоз, профузная потливость, особенно рук и ног), наличием резких болей в костях конечностей, ограничение подвижности суставов.



# Костно-суставные ПНС

## Паранеопластический артрит.

Может протекать подобно ревматоидному артриту или атипично с острым началом, асимметричным поражением суставов, отсутствием подкожных узелков и ревматоидного фактора. В большинстве таких наблюдений отмечается также появление болей в суставах в позднем возрасте, преобладающее поражение суставов нижних конечностей и запястий, неспецифические гистологические изменения синовиальной оболочки. Описаны случаи ревматоидоподобного артрита с плевроперикардитом, иногда эозинофилией, положительными ревматоидным и антинуклеарным факторами у больных раком легких, яичников и толстого кишечника, а также ювенильного артрита при опухолях у детей. Характерно высокое содержание в плазме альфа-глобулина и щелочной фосфатазы, отрицательные результаты р-и Роузе-Ваалера.



# Костно-суставные ПНС

## **Карцинолидная артропатия.**

Характеризуется артралгиями, юкстаартикулярной деминерализацией костей, развитием эрозий и субхондриальных кист; наблюдается при карциноидном синдроме.

## **Гиперурикемия и подагра, подагрический артрит.**

Также могут развиваться при опухолях. Как показали отдельные наблюдения, уровень гиперурикемии коррелирует с выраженностью опухолевого процесса, поражением печени и гиперкальциемией. При лимфопролиферативных заболеваниях развитие вторичной подагры связано с избыточной продукцией мочевой кислоты вследствие ускоренного метаболизма нуклеиновых кислот.

## **Синдром пальмарного фасциита и полиартрита.**

Чаще развивается при раке яичников; может носить локальный (преимущественно кисти) или генерализованный характер. Поражение кистей варьирует от диффузного отека до типичных контрактур Дюпюитрена. Характерно также поражение плечевых, метакарпофаланговых и проксимальных межфаланговых суставов, утренняя скованность. Подкожные узелки, иногда панникулит, артрит и серозит. Описаны у больных раком поджелудочной железы (и при панкреатите); они связаны с гиперпродукцией панкреатических ферментов (липазы). Возможно также развитие альгодистрофии, синдрома плечо-кисть; иногда полихондрита (при лимфогранулематозе).

# Признаки, на которые следует обратить внимание при выявлении у больного симптомов ревматической реакции:

- первые проявления системных заболеваний соединительной ткани и полиартрита в возрасте старше 50 лет, и, напротив, появление в более молодом возрасте признаков заболеваний, встречающихся в пожилом и старческом возрасте (болезнь Хортона, ревматическая полимиалгия);
- несоответствие тяжелого общего состояния больного и высоких лабораторных показателей активности воспалительного процесса, с одной стороны, и относительно умеренно выраженных признаков артрита и других ревматических проявлений — с другой;
- отсутствие отдельных типичных клинических и лабораторных признаков, характерных для системного заболевания соединительной ткани, реактивного артрита или ревматоидного артрита;
- отсутствие полового диморфизма, типичного для некоторых ревматических заболеваний (системная красная волчанка у мужчин или анкилозирующий спондилоартрит у женщин);
- упорное течение или нехарактерное для конкретного ревматического заболевания быстрое прогрессирование клинических проявлений, нередко значительно опережающее клиническую манифестацию злокачественного новообразования;
- немотивированное резкое ухудшение общего состояния больного на фоне стабилизации ревматического процесса, а также появление новых, не свойственных данному заболеванию симптомов, обусловленных локальным ростом опухоли или развитием ее метастазов;
- лихорадка, устойчивая к лечению антибиотиками и противовоспалительными препаратами;
- резистентность к специфической противовоспалительной терапии ревматического заболевания.
- Таким образом, ориентировочные признаки, касающиеся, в частности, времени появления и особенностей клинического течения ревматических заболеваний позволяют заподозрить паранеопластический процесс и обосновать диагностический поиск с целью исключения злокачественного новообразования, в том числе с использованием специфических лабораторных параметров — альфафетопротеина, карциноэмбрионального антигена и других маркеров злокачественной трансформации (в частности, у мужчин специфического простатического антигена и антигена Ca-125) и др.

# Кожные проявления

Классическим ПНС с кожными проявлениями считается **чёрный акантоз** (сосочково-пигментная дистрофия кожи), выявляющийся преимущественно при раке желудка, поджелудочной железы, прямой кишки, реже при раке молочной железы, яичников.

Клинически чёрный акантоз характеризуется пигментацией кожи от серо-кофейного до черного цвета, бородавчатыми разрастаниями, гиперкератозом. Приблизительно у половины больных имеют место сосочковые разрастания на слизистых оболочках полости рта, половых губ. Ногти пигментированы с продольной полосатой исчерченностью. Процесс локализуется преимущественно на задней поверхности шеи, в подкрыльцовых впадинах, локтевых сгибах, бедренно-паховых складках, вокруг пупка, ануса, на наружных половых органах.



# Чёрный акантоз



*Задняя поверхность шеи*



*В области  
подмышечной впадины*

## Центробежная кольцевидная эритема Дарье



Характеризуется наличием на туловище, реже на шее и конечностях бледно-розовых, отечных, нешелушащихся (чаще) красных высыпаний. Элементы сыпи имеют возвышающийся ободок и запавший центр с нормальной окраской кожи. Эритема Дарье склонна к периферическому радиарному росту (“центробежная” эритема). Чаще встречается при раке молочной железы и желудочно-кишечного тракта.



## Герпетиформный дерматит Дюринга



относится к группе так называемых 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.



# 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 нед узлы обычно бесследно исчезают. Возможно рецидивирующее течение. Наряду с опухолевыми заболеваниями узловая эритема может возникать при стрептококковых, реже при других инфекциях, туберкулезе, саркоидозе.



# 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 (холестаза, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность и др.), наличие беспричинного кожного зуда, особенно в пожилом и старческом возрасте, требует исключения опухолевого процесса.



# Панникулит Вебера–

Кристаллический



Представляет собой неспецифическое очаговое воспаление подкожной жировой клетчатки и характеризуется наличием подкожных узлов, локализующихся чаще на конечностях. Кожа над ними гиперемирована, иногда узлы некротизируются с образованием язв, которые в дальнейшем рубцуются. В течение нескольких месяцев узлы могут спонтанно исчезать, а затем вновь появляться. Считается, что у 5–10% больных панникулитом имеет место опухолевое заболевание

# Неврологические проявления

## **Мозжечковая дегенерация**

Клинически характеризуется мозжечковыми симптомами - атаксией, дизартрией, дисфагией и патогенетически - поражением клеток Пуркинье мозжечка. Обычно возникает при мелкоклеточном раке лёгкого, раке яичника, лимфомах (особенно ходжкинских), раке груди.

Начало обычно резкое, с симметричной атаксией рук и ног, прогрессирующее от нескольких недель до нескольких месяцев. Обычно имеется дизартрия и иногда нистагм

. МРТ и КТ не определяют каких-либо нарушений, лишь на последних стадиях - лёгкую атрофию мозжечка. СМЖ может быть нормальна, но обычно в ней обнаруживают плеоцитоз и повышенный белок. В СМЖ часто повышается Ig G и присутствуют олигоклональные вещества.



# Неврологические проявления

## **Лимбический энцефалит**

Паранеопластический лимбический энцефаломиелит - редкое осложнение рака яичка, мелкоклеточного рака лёгкого и некоторых других новообразований. Также может встречаться при отсутствии рака. Клиника проявляется в подостром развитии расстройства личности и нарушении кратковременной памяти. Реже могут быть судороги, галлюцинации, дезориентация. У пациентов с лимбическим энцефалитом и тестикулярном раке находят аутоантитела анти-Ta.

## **Паранеопластический опсоклонус-миоклонус**

Опсоклонус - прерывистая нестабильность глазных яблок, характеризуется высокоамплитудным, автономным, хаотическим, содружественным движением глаз. У детей опсоклонус обычно появляется при нейробластоме и встречается у 2% детей с этой опухолью. Примерно 50% с опсоклонусом имеют нейробластому.

У взрослых опсоклонус-миоклонус встречается реже и реже ассоциирован с опухолью. Только у 20% имеется опухоль и в большинстве случаев это опухоль лёгких. В СМЖ обычно находят лёгкий плеоцитоз и незначительное повышение белка. ЯМР и КТ как правило не показывают никаких изменений. У некоторых больных находят анти-Hu и анти-Ri антитела.



# Неврологические проявления

## Рак-ассоциированная ретинопатия

Дегенерация фоторецепторов в сетчатке - редкий паранеопластический синдром. В основном (90%) встречается при мелкоклеточном раке лёгкого. Но может быть при меланоме и других опухолях. Клинически определяют фоточувствительность, скотомы, уменьшение диаметра артериол. Часто присутствует снижение цветного зрения, ночная слепота, снижение остроты зрения. СМЖ обычно в норме. В некоторых случаях неходят аутоантитела к клеткам сетчатки.

Подострая сенсорная нейропатия - редкий паранеопластический синдром, который характеризуется потерей чувствительности в конечностях. Чаще встречается без рака и обычно связан с первичным синдромом Сьогрена. В большинстве случаев сенсорная нейропатия предшествует диагнозу рака, в 20% - развивается на фоне рака. В 90% случаев встречается при мелкоклеточном раке лёгкого. Женщины болеют чаще мужчин.

Основные клинические симптомы - это онемелость, покалывание, боли в конечностях. Потеря чувствительности прогрессирует дни-недели и постепенно вовлекает все четыре конечности, потом подымается на туловище и голову. Теряются сухожильные глубокие рефлексy. Моторная функция обычно сохранена. Большинство пациентов не могут ходить.

# Неврологические проявления

## **Подострая моторная нейропатия**

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. При болезни Ходжкина часто встречается специфическая моторная нейропатия - синдром Гийена-Барре.

## **Сенсомоторная периферическая нейропатия**

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



# Неврологические проявления

## **Миастенический синдром Ламбера-Итона**

Синдром Ламбера-Итона характеризуется нарушением проведения импульса в нервно-мышечном соединении, что приводит к слабости мышц. Чаще болеют женщины. В 60% случаев развивается при раке лёгкого.

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).





# Гематологические ГНС

Самые распространённые виды анемий у раковых больных - это нормоцитарная нормохромная анемия, анемия вследствие метастазов в костный мозг и анемия вследствие химио- и радиотерапии.

Нормохромная нормоцитарная анемия при опухолях характеризуется снижением уровня железа в крови, нормальным или повышенным содержанием уровня ферритина, нормальными запасами железа и низким уровнем эритропоэтина..

Реже анемия вызывается аплазией эритроцитов, что встречается при тимоме, хроническом миелоцитарном лейкозе, других лейкозах и лимфомах.

При опухолях В-лимфоцитов (хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфомы) может наблюдаться аутоиммунная гемолитическая анемия. Она характеризуется положительным прямым антиглобулиновым тестом, ретикулоцитозом, снижением уровня гаптоглобина, повышением ЛДГ. ГКС менее эффективны при такой анемии, чем при других аутоиммунной природы. Реакция Кумбса может становиться отрицательной при лечении опухоли.

При тромботической тромбоцитопенической пурпуре, врождённых сосудистых аномалиях, гемолитико-уремической синдроме, при раке желудочно-кишечного тракта, сердца, лёгких, предстательной железы, при химиотерапии митомицином С может быть микроангиопатическая гемолитическая анемия

# проявления

## Эритроцитоз

Эритроцитоз чаще встречается при почечной карциноме из-за повышенной продукции эритропоэтина. К эритроцитозу также могут приводить кисты почек. При опухоли Вильмса и гемангиоме почки эритроцитоз встречается редко. Эритроцитоз также может быть при гепатоме, мозжечковой гемангиобластоме, феохромоцитоме, опухолях коры надпочечников (также из-за повышенного образования эритропоэтина). Опухоли коры надпочечников и вырелизирующие опухоли яичников могут выделять андрогены, что приводит к повышению количества эритроцитов. Действие эритропоэтина могут усиливать простагландины, так что опухоли с продукцией простагландинов также могут приводить к эритроцитозу.

Следует проводить дифференциальную диагностику с эритроцитозом неопухолевого генеза. При истинной полицитемии (*polycythemia vera*) обычно наблюдается повышенное количество лейкоцитов, тромбоцитов и спленомегалия.

# Гематологические проявления

## Гранулоцитоз

Гранулоцитоз с повышением количества лейкоцитов больше  $15 \times 10^9$ /л часто встречается при болезни Ходжкина, лимфоме, раке желудка, лёгких, поджелудочной железы, меланоме. Гранулоцитоз при опухолях характеризуется зрелыми нейтрофилами, что отличает его от хронического миелоцитарного лейкоза, где появляются незрелые клетки, базофилы, эозинофилы, снижается ЩФ в лейкоцитах, повышается витамин В12 и способность к его связыванию, имеется филадельфийская хромосома.

## Гранулоцитопения

Гранулоцитопения может появляться в связи с химиотерапией, радиотерапией и прорастанием опухоли в костный мозг. Механизм его - опухоль продуцирует вещества, которые угнетают гранулопоэз. При болезни Ходжкина могут выделяться антитела против гранулоцитов.

# Гематологические проявления

## **Эозинофилия и базофилия**

Эозинофилия обычно встречается при болезни Ходжкина. Опухолевые клетки продуцируют фактор, который селективно вызывает образование эозинофилов. Высокая эозинофилия приводит к симптомам, подобным при синдроме Лёффлера, который характеризуется узелковыми инфильтратами в лёгких, кашлем и лихорадкой.

Базофилия обычно встречается при хроническом миелогенном лейкозе и редко является клинически значимой.

## **Тромбоцитоз**

Тромбоцитоз наблюдается при болезни Ходжкина, лимфомах, некоторых карциномах и лейкозах. Тромбоцитоз встречается при многих миелопролиферативных заболеваниях, включая истинную полицитемию и хронический миелогенный лейкоз, при воспалительных заболеваниях, кровотечениях, недостаточности железа, гемолитической анемии, после спленэктомии. Механизм его - это выработка опухолью тромбопоэтина. Тромбоцитоз при опухолях очень редко приводит к тромбозам и кровотечениям.

# Гематологические проявления

## **Тромбоцитопения**

Её причинами у раковых больных обычно являются химиотерапия, лучевая терапия, ДВС-синдром, инфильтрация опухоли в костный мозг. Встречается при хроническом лейкозе, лимфомах, болезни Ходжкина. У пациентов может проявляться кровотечениями, петехиями, пурпурой.

## **Коагулопатии и ДВС**

Основные нарушения в системе свёртывания крови у раковых больных - это повышенный уровень фибрина, продуктов деградации фибриногена, тромбоцитоз, гиперфибриногенемия, ДВС с фибринолизом. Всё это может сопровождаться повышенным синтезом фактором свёртывания крови и тромбоцитов. ДВС с потреблением тромбоцитов и факторов свёртывания крови бывает редко, обычно при остром промиелоцитарном лейкозе или аденокарциноме. ДВС характеризуется нормальным протромбиновым временем, тромбоцитопенией, гипофибриногенемией. У 90% больных повышено количество тромбоцитов. Самый ценный тест для диагностики ДВС - это определение продуктов деградации фибрина.

# Эндокринные ПНС

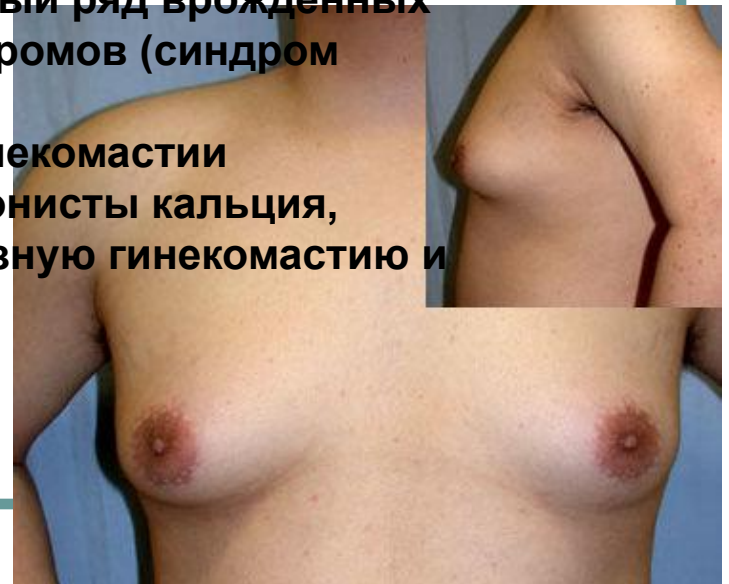


## Опухолевая продукция кальцитонина

Кальцитонин продуцируется С-клетками щитовидной железы. Кальцитонин предотвращает вымывание Са из костей и увеличивает экскрецию Са, натрия и фосфатов с мочой. Встречается при медуллярной карциноме щитовидной железы. По его уровню можно следить за течением заболевания. Также кальцитонин может выделяться при мелкоклеточном раке лёгкого, карциноиде, раке груди, желудочно-кишечного тракта.

# Эндокринные ПНС

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





# Эндокринные 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 мелкоклеточным 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.

# Эндокринные ПНС



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

# Почечные проявления рака

## Гломерулярные нарушения

Большинство мембранных нефропатий являются идиопатическими, но иногда они могут быть ассоциированы с раком, особенно у пожилых людей.

Нефротический синдром характеризуется протеинурией, гипертензией и микроскопической гематурией. 60% с раком лёгкого, желудка и толстой кишки имеют мембранозную нефропатию. При раке прямой кишки, поджелудочной железы, яичника, предстательной железы, почек, кожи может быть гломерулонефрит. При иммунофлюоресцентном исследовании выявляют гломерулярные свечения иммуноглобулинов и комплемента, при электронной микроскопии - субэпителиальные отложения. Поражение клубочков при раке несёт иммунокомплексный механизм.

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

# Почечные проявления рака



## Микроваскулярные поражения

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

## Опухолевая инфильтрация

Почки очень часто поражаются инфильтративными и пролиферативными процессами. У 40-60% больных с лейкозом имеются инфильтраты в почках. Неходжкинские лимфомы чаще поражают почки, чем болезнь Ходжкина. Имеется прочная связь между вовлечением в процесс почек и костного мозга. При лимфомах поражение узловое, при лейкозе - инфильтративное.