

2. Определение, причины, механизмы паранеопластических синдромов.

В клинической картине многих злокачественных новообразований нередко возникают симптомы, не связанные непосредственно с ростом самой опухоли или ее метастазированием и носящие вторичный, неспецифический характер. Они нередко значительно преобразуют клиническую картину основного заболевания, утяжеляют течение опухолевого процесса и создают дополнительные терапевтические проблемы. Эти синдромы получили название паранеопластических.

Паранеопластические синдромы (греч. para около + nous новый + plasis формирование, образование; синдромы, сопутствующие опухоли, неспецифические синдромы злокачественного роста) – разнообразные патологические проявления, обусловленные опосредованным влиянием опухолевого процесса на метаболизм, иммунитет и функциональную активность регуляторных систем организма.

Впервые паранеопластический синдром (ПНС) в виде мигрирующего тромбофлебита у больных раком желудка, матки или яичка описал Арман Труссо в 1865 г., а соответствующий термин введен в клиническую практику в 1948 г.

Частота ПНС при различных опухолях существенно варьирует, что позволяет говорить о *некоторой* нозологической специфичности паранеопластических синдромов. Например, только мелкоклеточный гистологический вариант рака легкого сопровождается гинекомастией; гиперкальциемия наиболее характерна для миеломной болезни; аутоиммунная гемолитическая анемия часто встречается при хроническом лимфолейкозе; амилоидоз – при лимфогранулематозе; acanthosis nigricans – при раке желудка и т.д. Однако *строгой* специфичности клинико-лабораторных проявлений ПНС при определенных опухолях *не существует*.

ПНС могут предшествовать местным симптомам опухоли, появляться одновременно с ними или возникать после верификации опухолевого процесса.

Основные патогенетические механизмы:

1. аутоиммунный – ответ на наличие опухолевого, иммунологически чужеродного антигена. Лежит в основе развития паранеопластических дерматомиозита, ревматоидного артрита, аутоиммунной гемолитической анемии и других системных проявлений.
2. эктопическая продукция опухолевыми клетками биологически активных веществ (гормоны, интерлейкины и др.) – синдром Кушинга, лихорадка, эритроцитоз и др.

3. Классификация.

Создавалось много классификаций ПНС, в основу которых закладывались патогенетические, органно-системные и другие принципы (Ю.И. Лорие с соавт., 1972; Е.М. Тареев, 1983; А.В. Кухтевич, 1999). Однако наиболее рациональна и практически оправдана группировка всех ПНС, основанная на ведущих клинико-лабораторных признаках, отражающих поражение соответствующих органов и систем:

1. Эндокринопатии
2. Гематологические
3. Сосудистые
4. Аутоиммунные и аллергические
5. Желудочно-кишечные
6. Почечные
7. Кожные
8. Неврологические
9. Прочие

4. Клиническая характеристика ПНС.

4.1. Эндокринопатии

Синдром эктопической продукции АКТГ.

Чаще развивается при *мелкоклеточном раке лёгкого*.

Сходство клинических проявлений требует проведения дифференциальной диагностики между болезнью Кушинга (встречается наиболее часто, в 55-82%), дисфункцией коры надпочечников (5-32%), синдромом эктопической продукции АКТГ (11-25%) и повышенной продукцией кортикотропин-рилизинг гормона (КТРГ) (1-2%).

Клиническая картина нехарактерна: отсутствует своеобразное ожирение, напротив, часто развивается кахексия. Преобладающие симптомы: миопатия со слабостью, гиперпигментация и гипокалиемия, которая может представлять опасность для больного. Болезнь Кушинга встречается чаще у женщин (3:1), в то время как синдром эктопической продукции АКТГ чаще у пожилых мужчин.

Алгоритм дифференциальной диагностики. 1. Малая дексаметазоновая проба (ночной подавляющий тест): определяется исходный уровень кортизола в крови, затем в 23:00 пациент принимает 1 мг дексаметазона и в 8:00 следующего дня вновь определяется уровень кортизола крови. Если уровень кортизола менее 50 нмоль/л или снизился более чем в 2 раза, тест положительный. Если показатель выше 50 нмоль/л или не изменился по сравнению с исходным, тест является отрицательным, что свидетельствует о наличии гиперкортицизма, однако не позволяет установить его природу. 2. Большой дексаметазоновый тест отличается большей дозой препарата (8 мг). Если в результате уровень кортизола снизился более чем в 2 раза, это указывает на аденому гипофиза (болезнь Кушинга). Если показатель не изменился по сравнению с исходным, делается вывод о наличии дисфункции коры надпочечников или синдрома эктопической продукции АКТГ. Однако при первичных нарушениях в коре надпочечников уровень АКТГ в крови низкий, что позволяет дифференцировать эти состояния.

Синдром эктопической продукции АДГ.

Встречается при *мелкоклеточном раке лёгкого (75%), немелкоклеточном раке лёгкого, опухолях головы и шеи*.

У большинства пациентов жалобы отсутствуют. Но возможны слабость, снижение аппетита, головная боль, снижение ментальной функции. При прогрессировании могут развиваться делирий и судороги.

Лабораторные изменения – гипонатриемия, снижение осмолярности крови, повышение осмолярности мочи вследствие повышенного содержания в ней натрия.

Диагностический алгоритм при обнаружении у больного раком гипонатриемии. 1. Определение ОЦК: показатель в пределах нормы. Гипонатриемия при нормальной ОЦК может быть при гипотиреозе, почечной патологии, болезни Аддисона, приёме некоторых лекарственных веществ. 2. Проводится обследование почек, надпочечников и щитовидной железы. Диагноз синдрома эктопической продукции АДГ устанавливается путём исключения других причин.

Гиперкальциемия.

Чаще всего наблюдается при *миеломной болезни*, а также при *плоскоклеточном раке легких, раке молочной железы, почек*. Паранеопластическая гиперкальциемия – неблагоприятный прогностический признак, поскольку она обычно проявляется на поздних стадиях развития опухолей.

Механизм возникновения этого синдрома связан с тем, что опухолевые клетки продуцируют ПТГ-подобные пептиды и воздействуют на обмен кальция.

Примерно в 20% случаев паранеопластическая гиперкальциемия клинически протекает бессимптомно. Клинические проявления гиперкальциемии наступают при условии его повышения по сравнению с исходным уровнем на 2-3 мг%. *Основные симптомы*: полиурия,

полидипсия, слабость, анорексия, быстрая утомляемость, сонливость, запор, артериальная гипертензия. В тяжелых случаях развивается гиперкальциемическая нефропатия с нарушением концентрационной способности почек и последующим повреждением клубочков. Она протекает с выраженной почечной недостаточностью и азотемией. Благодаря токсическому действию кальция развивается *угнетение центральной нервной системы*, которое может достигнуть степени комы. Токсическое поражение миокарда, усугубляемое одновременно наступающей гипокалиемией, приводит к повышению возбудимости миокарда, нарушению функции проводимости и развитию аритмий.

Лабораторная диагностика: уровень ПТГ-подобных пептидов в сыворотке повышен. ПТГ₁₋₈₄ в сыворотке снижен или не определяется. Концентрация фосфата в сыворотке падает из-за снижения порога его канальцевой реабсорбции. Экскреция кальция нормальная либо слегка повышена.

Опухолевая остеомалиция.

Встречается при доброкачественных мезенхимальных опухолях (*гемангиомы, гемангиоперицитомы*), реже - при раке предстательной железы и миеломной болезни.

Предположительный механизм остеомалиции - это нарушение образования 1,25-диоксивитамина Д и секреция опухолевыми клетками фосфатурических веществ.

У пациентов наблюдается боль в костях, остеомалиция, почечная глюкозурия, гиперфосфатурия, гипофосфатемия, нормокальцемия, нормальная функция паратгормона, снижение 1,25-диоксивитамина ДЗ и повышение щелочной фосфатазы.

Лечение - применение больших доз витамина Д и фосфата.

Гипогликемия.

Обычно встречается при *инсулиномах*, а также при *саркомах, мезотелиоме, печеночноклеточных опухолях*.

Механизмы гипогликемии различны - выделение инсулиноподобных факторов роста 1 и 2, гиперметаболизм глюкозы, выделение веществ, стимулирующих выработку инсулина, пролиферация рецепторов к инсулину и секреция инсулина самой опухолью.

Клиника: раздражительность по утрам, исчезающая после завтрака, тремор, потливость, тахикардия и приступы голода, слабость, судороги, нарушения сознания вплоть до комы.

Лабораторные исследования: гипогликемия - уровень глюкозы крови менее 3,3 ммоль/л.

Карциноидный синдром.

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: тахикардия, гипотония, тремор, приступообразная одышка (удушьё), диспепсические расстройства, приливы с гиперемией лица и шеи, чувство тревоги.

Лабораторная верификация: исследование уровня серотонина в крови и 5-ОИУК в моче.

Продукция хорионического гонадотропин (ХГТ).

В норме ХГТ секретируется плацентой и имеется только у беременных женщин. Основная причина повышения ХГТ - это *герминогенные опухоли яичек и опухоли лёгких*, но также ХГТ может выделяться при *карциноме коры надпочечников, гепатоме, раке желудочно-кишечного тракта*.

Основной симптом — гинекомастия у мужчин. Диагностический поиск требует исключения врожденных или приобретенных эндокринологических синдромов (синдром Клайнфелтера, врожденная гиперплазия коры надпочечников, гипотиреоз), лекарственных гинекомастий (спиронолактон, препараты наперстянки, антагонисты кальция, циклоспорин А и др.), патологии печени, диализной гинекомастии и др.

Диагностический алгоритм включает определение ХГТ, исследование яичек и рентгенографию грудной клетки.

Другие гормонпродуцируемые опухоли. Опухоли поджелудочной железы, бронхиальный карциноид могут выделять рилизинг-гормон, гормон роста, что приводит к акромегалии. Для лечения применяют аналоги соматостатина. Опухоли лёгкого, толстой кишки, груди, яичников, шейки матки, гипернефрома может выделять пролактин, что у женщин приводит к галакторее. Опухоли яичка могут выделять тироид-стимулирующий гормон и приводить к тиреотоксикозу.

4.2. Гематологические ПНС

Паранеопластические анемии могут иметь различную природу. При *опухолях желудка и кишечника* развивается **железодефицитная анемия** вследствие хронических кровопотерь. При *раке фундального отдела желудка – В₁₂-дефицитная анемия*. При *хроническом лимфолейкозе, лимфомах* может наблюдаться **аутоиммунная гемолитическая анемия**. Она характеризуется ретикулоцитозом, положительной прямой реакцией Кумбса, снижением уровня гаптоглобина, повышением ЛДГ, слабым эффектом от терапии ГКС. При *раке желудочно-кишечного тракта, сердца, лёгких, предстательной железы* может развиваться **микроангиопатическая гемолитическая анемия**. Она характеризуется шистоцитозом, микросфероцитозом и сочетается с тромбоцитопенией. Часто встречается **нормохромная нормоцитарная анемия** связанная с тем, что опухоль продуцирует ИЛ-1, ФНО, которые подавляют действие эритропоэтина. Она характеризуется снижением уровня железа в крови, нормальным или повышенным содержанием уровня ферритина, нормальными запасами железа и низким уровнем эритропоэтина.

Эритроцитоз

Чаще встречается при *почечной карциноме*, а также при *гепатоме, мозжечковой гемангиобластоме, феохромоцитоме, опухолях коры надпочечников* из-за повышенной продукции эритропоэтина. *Опухоли коры надпочечников и опухоли яичников* могут выделять андрогены, что приводит к повышению количества эритроцитов.

Паранеопластический эритроцитоз необходимо дифференцировать с истинной полицитемией (polycythemia vera). Основное отличие заключается в том, что при истинной полицитемии также повышено количество лейкоцитов, тромбоцитов и наблюдается спленомегалия.

Гранулоцитоз с количеством лейкоцитов больше 15 Г/л встречается при *болезни Ходжкина, лимфоме, раке желудка, лёгких, поджелудочной железы, меланоме*.

Механизмом развития является образование опухолевыми клетками колониестимулирующего фактора гранулоцит-макрофагов, ИЛ-3, ИЛ-1 и др. Паранеопластический гранулоцитоз необходимо дифференцировать от хронического миелолейкоза. Основное отличие заключается в том, что в общем анализе крови основную массу гранулоцитов составляют зрелые нейтрофилы, тогда как при миелолейкозе выявляются незрелые клетки, повышается количество базофилов, эозинофилов, снижается активность ЩФ в лейкоцитах, имеется филадельфийская хромосома.

Гранулоцитопения может появляться в связи продукцией опухолью веществ, которые угнетают гранулопоэз или антител против гранулоцитов как, например, при *болезни Ходжкина*).

Основные проявления: лейкопения, нейтропения, относительный лимфоцитоз, может сопровождаться лихорадкой.

Эозинофилия и базофилия.

Эозинофилия обычно встречается при *болезни Ходжкина* (вследствие продукции опухолевыми клетками колониестимулирующего фактора гранулоцит-макрофагов, ИЛ-3, ИЛ-5). **Основные проявления** сходны с таковыми при синдроме Лёффлера (инфильтраты в лёгких, кашель, лихорадка).

Базофилия обычно встречается при *хроническом миелолейкозе* и редко является клинически значимой.

Тромбоцитоз (количество тромбоцитов в крови выше $450 \times 10^9/\text{л}$).

Тромбоцитоз обнаруживается у 48% больных *мезотелиомой* и у 24% больных *бронхогенным раком*. Количество тромбоцитов может повышаться также и при *опухолях желудка, кишечника, болезни Ходжкина, лимфомах, некоторых карциномах, истинной полицитемии и хроническом миелолейкозе*.

Патогенетический механизм – выработка опухолью *тромбопоэтина*. *Основное проявление* – тромбозы различных локализаций. В то же время возможны геморрагические осложнения в результате функциональной неполноценности тромбоцитов.

Тромбоцитопения

Встречается при *хроническом лейкозе, лимфомах, болезни Ходжкина*.

Обычно связана с развитием ДВС-синдрома. *Основные проявления*: кровотечения, петехии, пурпура.

Коагулопатии и ДВС-синдром.

Примерно у 30% больных *раком тела и хвоста поджелудочной железы* при аутопсии обнаруживались флеботромбозы. В основе тромботических процессов при опухолях лежат тромбоцитоз, а также продукция опухолью фибринопептида А (маркер опухоли). Опухолевые клетки продуцируют большое количество тканевого тромбопластина, а также особого “ракового прокоагулянта”. В результате, активация системы гемостаза происходит путем воздействия тканевого тромбопластина на факторы VII и X.

Паранеопластические флеботромбозы отличаются мигрирующим характером, рецидивирующим течением, устойчивостью к антикоагулянтной терапии, нередко сопровождаются развитием легочных эмболий.

Особенности *паранеопластического ДВС-синдрома* – это повышенный уровень фибрина, продуктов деградации фибриногена, тромбоцитоз, гиперфибриногенемия.

4.3. Сосудистые ПНС

Тромбофлебит.

Чаще всего развивается при *раке тела и хвоста поджелудочной железы*, а также при *раке молочных желез, яичников, простаты, легкого, желудка, желчного пузыря*. Примерно в $1/3$ случаев развитие тромбофлебита предшествует выявлению опухоли и поэтому имеет важное диагностическое значение.

Клинические особенности паранеопластического тромбофлебита: мигрирующий характер, рецидивирующие тромбозы глубоких вен, устойчивость к варфарину, тромбозы в нетипичных местах, рецидивирующие ТЭЛА.

Тромбоэндокардит (абактериальный, бородавчатый эндокардит, поражающий створки митрального или аортального клапанов).

Чаще развивается при *раке легкого, желудка, головки поджелудочной железы, прямой кишки, а также при лимфомах и лейкозах*. Наиболее вероятные механизмы – нарушение коагулирующих свойств крови и аутоиммунные процессы, вызываемые опухолью.

Основные проявления: тромботические и геморрагические осложнения, возможен ДВС-синдром. У некоторых пациентов могут выслушиваться сердечные шумы. ЭхоКГ выявляет вегетации размером больше 2 мм.

4.4. Вторичные аутоиммунные и аллергические синдромы

Паранеопластические артриты.

Основные проявления: острое начало, асимметричное поражение суставов как верхних, так и нижних конечностей. В ряде случаев клиническая картина суставного синдрома напоминает *ревматоидный артрит*, однако при этом отсутствуют эрозивный процесс в пораженных суставах, ревматоидные узелки и ревматоидный фактор в крови. Характерно несоответствие между тяжелым состоянием больных и относительно невыраженным суставным

синдромом. Суставной синдром может сочетаться с другими проявлениями в виде узловой эритемы, гиперэозинофилии, полисерозитов.

Ревматическая полимиалгия.

Основные проявления: боли в проксимальных отделах плечевого и тазового пояса, отсутствие поражения суставов, лихорадка, значительное увеличение СОЭ.

Полимиозит (дерматомиозит).

Частота паранеопластического полимиозита у взрослых составляет 15-20% среди всех случаев заболевания, а у больных пожилого возраста достигает 50%. Чаще он встречается у больных *раком легкого, матки, молочных желез, желудочно-кишечного тракта.*

Основные проявления: развитие после 50 лет, преимущественно острое или подострое течение, гелиотропная сыпь на лице, локтях, коленях, мышечная слабость, в крови повышается креатинфосфокиназа. При биопсии мышц находят воспалительные инфильтраты, атрофию и некрозы волокон. Отмечается рефрактерность к лечению глюкокортикоидами и цитостатиками.

Возможна ошибочная диагностика **системной красной волчанки** у больных злокачественными опухолями. Обращают на себя внимание устойчивость суставно-мышечного синдрома к лечению, относительная редкость висцеральных поражений (кожа, сердце, легкие), гипохромный характер анемии (при ее наличии), тенденция к тромбоцитозу и лейкоцитозу.

Паранеопластическая склеродермия (псевдосклеродермический синдром).

Чаще встречается при *раке яичников, молочной железы, легких.*

Основные проявления: индуративные изменения мягких тканей, преимущественно периартикулярно, отсутствие синдрома Рейно и висцеральных проявлений. Наряду с описанным существует вариант, характеризующийся внешним сходством с истинной склеродермией (некоторая маскообразность лица), в сочетании с нарастающей слабостью, похуданием, отсутствием индуративных изменений, метаболическими нарушениями.

Аутоиммунный паранеопластический синдром Шелли-Харли.

Основные проявления: гипертрофия молочных желез и зудящая генерализованная сыпь (не поражены только лицо, ладони и подошвы) в виде узорчатых уртикарных высыпаний типа гирлянд и дуг длиной 3-4 см и шириной до 3 см, возвышающихся над уровнем кожи на 2-3 мм, быстро мигрирующих, после которых остается диффузная гиперпигментация кожи. В крови выявляются гипергаммаглобулинемия, аутоантитела к тканям молочных желез, LE-клетки, а также ложноположительные серологические реакции на сифилис.

4.5. Желудочно-кишечные ПНС

Анорексия и кахексия.

Синдром анорексии-кахексии – один из самых распространенных паранеопластических синдромов. Основные механизмы: продукция опухолью ИЛ₁, ИЛ₆, ФНО, гамма-интерферона, серотонина, которые изменяют восприятие пищи, особенно вкус и запах, приводя к недостатку удовлетворения. Также может нарушаться секреция желчи и панкреатического сока, что ведет к мальдигестии и мальабсорбции.

Основные проявления: потеря аппетита, тошнота, отвращение к пище и, как следствие, потеря веса. У 15% раковых больных потеря массы тела больше 10%.

Белоктеряющая энтеропатия.

Чаще встречается при *злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта (аденокарциномы, лимфома, саркома Капоши).* Основной механизм: повышение проницаемости слизистой для белка из-за нарушения клеточной структуры, эрозий, язв и нарушения оттока лимфы. В большей степени снижается содержание длительно циркулируют в крови белков (альбумины, γ -глобулины и церулоплазмин), чем короткоживущих.

Основные проявления: отеки, возможна диарея, гипоальбуминемия, также могут снижаться железо, медь, кальций. Для подтверждения диагноза исследуется клиренс α_1 -антитрипсина.

Спруopodobная стеаторея (целиакия).

Чаще встречается у больных *гематосаркома*ми и *лимфогранулематозом*. Основной механизм: аутоиммунное поражение кишечной стенки.

Основные проявления: диарея (жидкий пенистый стул 5-6 раз в день, содержит непереваренные пищевые остатки и много жира), приступообразные боли в животе, метеоризм и постоянное урчание, снижение веса, симптомы авитаминоза (сухость и снижение эластичности кожи, слабость, утомляемость, сонливость), возможны проявления аутоиммунного дерматита (сливные мокнувшие высыпания). В копрограмме – стеаторея.

4.6. Почечные ПНС.

Гломерулярные нарушения (болезнь минимальных изменений, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит)

В большинстве случаев болезнь минимальных изменений встречается при *болезни Ходжкина*, *ре;т* – при *раке поджелудочной железы, мезотелиоме*. Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит в основном развивается при *хроническом лимфолейкозе, раке лёгкого, желудка, толстой кишки*.

В основе патогенеза – иммунокомплексный механизм, связанный с выработкой антител против клеток опухоли. Основными *клиническими синдромами* являются нефротический или нефритический с типичными симптомами и лабораторными изменениями.

4.7. Кожные ПНС.

Чёрный акантоз (acanthosis nigricans).

Обычно связан с *аденокарциномой ЖКТ, раком желудка, поджелудочной железы, прямой кишки*, реже встречается 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. Процесс локализуется преимущественно на задней поверхности шеи, в подмышечных впадинах, локтевых сгибах, паховых складках, вокруг пупка, ануса, на наружных половых органах. Злокачественная форма характеризуется быстрым прогрессированием, сильным зудом.



Пальмарное рубцевание (tripe palms)

Встречается при *раке лёгкого и желудка*.

Клинически проявляется утолщением ладоней, вельветовой поверхностью и гиперпигментацией. Обычной сочетается с чёрным акантозом.

Меланоз

Встречается при *опухолях, секретирующих АКТГ*.

Характеризуется аномальным отложением меланина в коже (гранулы меланина обнаруживают в меланоцитах и дерме). *Проявляется* диффузной гиперпигментацией, более выраженной на открытых частях тела. Требуется дифференциальная диагностика с гемохроматозом.

Синдром Лезера-Трела

Встречается при *раке желудка, лёгкого, бронхов, матки, молочных желез, предстательной железы, лимфомах*.

Клинически проявляется появлением большого количества себорейных кератом. Сначала на коже появляются пятна желтого или светло-коричневого оттенка, они увеличиваются в размерах, поверхность покрывается жирными себорейными корками, которые легко снимаются, но образуются вновь. Со

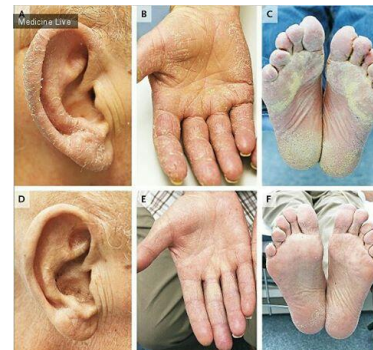


временем корки уплотняются и толщина кератом может достигать 2 см. Зрелая кератома обычно темнеет, становясь коричневой или черной. В отличие от обычного себорейного кератоза, при котором кератомы растут очень медленно (годами), при синдроме Лезера –Трела характерно внезапное образование большого количества кератом, наблюдается необычайно высокая скорость их роста и располагаются они в основном на спине.

Акрокератоз Базекса

Встречается при *раке пищевода, шеи, верхних дыхательных путей, полости рта, языка, губ, предстательной железы*. Его проявления обычно предшествуют (на месяцы или даже годы) выявлению рака.

Вначале появляются застойная эритема с фиолетовым оттенком и шелушением на коже носа, по краям ушных раковин, на кончиках кистей, стоп. Сыпь располагается симметрично, иногда захватывая ладони и подошвы. Постепенно она становится генерализованной. Возникают дистрофия ногтей, паронихии. Изменения кожи лица могут носить экзематозидный характер или напоминать красную волчанку, в то время как акральные участки поражения (на кистях и стопах) напоминают псориаз. При этом вначале псориазиформные очаги располагаются на тыле кистей и стоп, а позже – в области ладоней, подошв, коленных и локтевых суставов, спинке носа, завитках ушных раковин.



Нейтрофильный дерматоз (синдром Свита)

Встречается при *остром миелобластном лейкозе*.

Клинически проявляется появлением на коже рук, груди, шеи папул ярко-красного цвета диаметром 2-8 миллиметров. Через 2-3 дня присоединяется лихорадка, боли в суставах. Папулы через 7-10 дней сливаются в бляшки неправильной формы. Кожный зуд в местах появления высыпаний имеет среднюю интенсивность или отсутствует. В редких случаях множественные папулы возникают сразу на всей поверхности тела, что свидетельствует о генерализованной форме синдрома Свита. Морфологически в папулах обнаруживают дифференцированные нейтрофилы.



Центробежная кольцевидная эритема Дарье

Встречается при *раке молочной железы и желудочно-кишечного тракта*.

Клинически проявляется наличием на туловище, реже на шее и конечностях бледно-розовых, отечных, не шелушащихся высыпаний. Элементы сыпи имеют возвышающийся ободок и запавший центр с нормальной окраской кожи. Эритема Дарье склонна к периферическому радиарному росту (“центробежная” эритема).



Узловая эритема

Встречается при *раке гениталий, молочной железы, желудочно-кишечного тракта, а также при лейкозах*.

Клинически проявляется появлением на коже голеней болезненных, зудящих красно-цианотичных плотных узлов. Нередко отмечаются повышение температуры, боли в суставах. Через 2-3 недели узлы обычно бесследно исчезают. Возможно рецидивирующее течение.



Герпетиформный дерматит Дюринга

Может наблюдаться при *многих злокачественных опухолях различной локализации.*

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 (проба Ядассона). Возможна эозинофилия в крови (10-85%), но она непостоянна и сочетается с умеренным лейкоцитозом.



Системный нодулярный панникулит (некроз подкожной клетчатки).

Встречается при *опухолях поджелудочной железы.*

Клинически проявляется 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. После разрешения узлов панникулита остаются очаги атрофии жировой клетчатки, которые выглядят как округлые участки западения кожи.



Паранеопластический пемфигOID

Встречается при *B-клеточных пролиферативных заболеваниях (лимфомах, хроническом лимфолейкозе, болезни Кастлмана, тимоме, макроглобулинемии Вальденстрема).*

Наиболее часто поражаются паховые и подмышечные области, сгибательные поверхности предплечий, передние поверхности голеней. Пузыри от 1 до 10 см в диаметре полусферической формы с плотной гладкой напряженной покрывкой, серозным содержимым, располагаются на эритематозном фоне. Появление высыпаний почти всегда сопровождается зудом, жжением, дискомфортом. После вскрытия пузырей образуются обширные болезненные эрозии. Кроме пузырей, встречаются эритематозные очаги неправильных очертаний с более бледным центром.



Приобретённый ихтиоз

Встречается при *болезни Ходжкина, лимфомах, множественной миеломе и других новообразованиях.*

Характеризуется генерализованной сухостью, гиперкератозом ладоней и подошв.

Почесуха (пруриго)

Кожный зуд без специфических высыпаний может появляться как паранеопластический синдром задолго до других манифестаций злокачественной опухоли.

Клинически может проявляться множественными небольших размеров плотными узелками, на поверхности которых образуется пузырек с серозным содержимым. Из-за сильного зуда узелки иногда покрываются серозно-кровянистыми корочками. 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.

Пахидермопериостоз

Встречается при *бронхогенном карциноиде*.

Клинически проявляется увеличением толщины кожных покровов на лице, голове, кистях и стопах, развитием их складчатости, иногда в сочетании с гиперкератозом. Происходит утолщение хрящевой основы и кожи век, дистрофия конъюнктивы, развитие кист из тарзальных желез.



Характерен также выраженный ладонный и стопный гипергидроз. Выявляется также утолщение длинных трубчатых костей (за счет периостоза), артралгии, иногда контрактуры суставов. Типичным признаком заболевания является деформация дистальных фаланг пальцев кисти с формированием «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стекол». В ряде случаев могут регистрироваться отеки в области коленных и локтевых суставов.



Гипертрихоз

Встречается при *опухолях лёгких, толстой кишки, мочевого пузыря и др.*

Характеризуется появлением длинным жёстких волос в ушах, на лбу, возможно по всему телу.

4.8. Неврологические проявления рака

Нервно-мышечные нарушения (в основном в виде миопатии и периферической нейропатии).

Мозжечковая дегенерация.

Обычно возникает при *мелкоклеточном раке лёгкого, раке яичника, лимфомах (особенно ходжкинских), раке молочной железы.*

Это самый распространённый неврологический паранеопластический синдром. *Клинически характеризуется* мозжечковыми симптомами - атаксией, дизартрией, дисфагией, патогенетически – поражением клеток Пуркинью мозжечка. В большинстве случаев неврологическая симптоматика предшествует обнаружению опухоли в течение месяцев и лет. Начало обычно резкое, с симметричной атаксией рук и ног, прогрессирующее от нескольких недель до нескольких месяцев. Обычно имеется дизартрия и иногда нистагм. Серопозитивные пациенты "прогрессируют" быстрее. Обычно характерна лёгкая или средняя деменция. МРТ и КТ не определяют каких-либо нарушений, лишь на последних стадиях - лёгкую атрофию мозжечка. Спинальная жидкость может быть нормальна, но обычно в ней обнаруживают плеоцитоз, повышенный белок, повышение уровня IgG, олигоклональные вещества. В крови и спинномозговой жидкости выявляются аутоантитела анти-Yo (поликлональные антитела класса IgG к клеткам Пуркинью). Обычно их находят у женщин с раком молочной железы, яичника. Другие пациенты не имеют аутоантитела анти-Yo, но имеют другие - антинейрональные нуклеарные аутоантитела типа 1 (анти-Hu) и анти-Ri антитела. Анти-Hu также связано с паранеопластическим энцефаломиелитом и сенсорной нейропатией.

Лимбический энцефалит.

Встречается при *раке яичка, мелкоклеточном раке лёгкого.*

Патоморфологически синдром характеризуется гибелью нейронов в amygdala, гиппокампе и коре. *Клиника проявляется* в подостром развитии расстройства личности и нарушении кратковременной памяти. Реже могут быть судороги, галлюцинации, дезориентация. У пациентов с лимбическим энцефалитом при тестикулярном раке находят аутоантитела анти-Ta.

Обычно имеется глиоз, инфильтрация кровеносных сосудов лимфоцитами, микроглиальные узелки.

Паранеопластический опсоклонус-миоклонус.

Встречается у детей при *нейробластоме*, у взрослых – при *раке лёгкого.*

Опсоклонус – прерывистая нестабильность глазных яблок, характеризуется высокоамплитудным, автономным, хаотическим, содружественным движением глаз. Часто сочетается с местным миоклонусом и атаксией. Неврологическая симптоматика обычно предшествует диагностике рака. В спинномозговой жидкости обычно находят лёгкий плеоцитоз и незначительное повышение белка. МРТ и КТ, как правило, не показывают никаких изменений. У некоторых больных находят анти-Hu и анти-Ri антитела.

Рак-ассоциированная ретинопатия.

Встречается при *мелкоклеточном раке лёгкого, меланоме и др.*

Клинически определяют фоточувствительность, скотомы, уменьшение диаметра артериол. Часто присутствует снижение цветного зрения, ночная слепота, снижение остроты зрения. В некоторых случаях находят аутоантитела к клеткам сетчатки.

Патоморфологически выявляется дегенерация фоторецепторов в сетчатке. Происходит дегенерация палочек, колбочек, ганглионарных клеток сетчатки. Также обычно обнаруживают лимфоцитарную инфильтрацию наружного слоя сетчатки.

Подострая сенсорная нейропатия

В 90% случаев встречается при *мелкоклеточном раке лёгкого.*

Клинически характеризуется потерей чувствительности в конечностях. Основные симптомы – онемение, покалывание, боли в конечностях. Потеря чувствительности постепенно вовлекает все четыре конечности, потом подымается на туловище и голову. Теряются сухожильные глубокие рефлексы. Моторная функция обычно сохранена. Большинство пациентов не могут ходить. Женщины болеют чаще мужчин.

Морфологически имеется лимфоцитарная инфильтрация ганглиев и вторичная потеря белого вещества задних столбов спинного мозга.

Подострая моторная нейропатия.

Встречается при *болезни Ходжкина и других лимфомах.*

Клинически характеризуется постепенным нарастанием мышечной слабости, без значительной потери чувствительности. Скорость нервного проведения нормальная. Электромиография показывает нарушение иннервации. В спинномозговой жидкости обычно повышается уровень белка, плеоцитоза нет.

Морфологически наблюдается патология клеток передних рогов спинного мозга, демиелинизация передних корешков и демиелинизация белого вещества спинного мозга.

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

Сенсомоторная периферическая нейропатия.

Смешанная моторная и сенсорная нейропатия очень часто встречается при *раке лёгкого.*

Клинически характеризуется нарушением чувствительности по типу "перчаток и носков". Спинномозговая жидкость нормальная или с незначительно повышенным белком. Имеются обычно нарушение скорости проведения по нервному волокну и на электромиографии – признаки денервации.

Гистологически выявляют дегенерацию аксонов и/или сегментарную демиелинизацию.

Миастенический синдром Ламберта-Итона

В 60% случаев развивается при *раке лёгкого.*

Синдром развивается вследствие поражения потенциал-зависимых Са каналов антителами. Характеризуется нарушением проведения импульса в нервно-мышечном соединении, что приводит к слабости мышц.

Чаще болеют женщины. *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).

4.9. Прочие паранеопластические синдромы

Гипертрофическая остеоартропатия (ГОА, синдром Bamberger-Marie)

Встречается при *мезотелиоме плевры, мелкоклеточном раке лёгкого, карциноме печени, опухолях кишечника, карциноме пищевода, тимоме.*

Морфологически характеризуется периостальной пролиферацией трубчатых костей, особенно большеберцовой и бедренной. Неполные формы ГОА характеризуются увеличением кончиков пальцев, изолированным периостозом, пахидермией, связанной с малыми проявлениями синдрома (синовиальные выпоты, себорея, фолликулит, гипергидроз, гипертрофическая гастропатия, акростеолиз).

Клинические проявления: острое развитие сильных жгущих болей в костях конечностей, отек и тугоподвижность суставов пальцев, мышечная слабость, цилиндрическое расширение дистальной трети конечностей, обусловленное развитием твердого отека тканей, с покраснением, местным повышением температуры и усиленным потоотделением в участках кожи пораженных конечностей. Резкая болезненность при надавливании на пораженные кости и боли при пассивных движениях в суставах этих конечностей, прогрессирующее развитие изменений пальцев верхних и нижних конечностей по типу «барабанных палочек». Рентгенологически обнаруживают слоистые периостальные наложения вокруг диафизов, реже эпифизов трубчатых костей.

Лихорадка

Чаще встречается при *почечной карциноме, гепатоме, болезни Ходжкина и неходжкинских лимфомах.*

Причины лихорадки чаще всего инфекции, лекарственные препараты, аутоиммунные реакции. При отсутствии инфекции считается, что опухоль продуцирует цитокины (ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6 и интерферон), которые и повышают температуру.