

3. Bolgov SV, Kutashova LA, Kudinova NN, Choporov ON. Methods of prognostic modeling in the study of medico-social systems. In: Management in biomedical, social and economic systems: interuniversity collection of scientific papers. Voronezh, 2012; p. 126–128. Russian (Болгов С. В., Куташова Л. А., Кудина Н. Н., Чопоров О. Н. Методы прогностического моделирования при исследовании медико-социальных систем. В сб.: Управление в биомедицинских, социальных и экономических системах: межвуз. сб. науч. трудов. Воронеж, 2012; с. 126–128).

4. Duplyakin E. B. Monitoring of depressive disorders in patients with primary care: PhD abstract. Almaty, 2010; 25 p. Russian (Дуплякин Е. Б. Мониторинг депрессивных расстройств у пациентов первичной медико-санитарной помощи: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Алматы, 2010; 25 с.).

5. Kutashova LA. Medico-social aspects of depressive disorders and ways of their prevention in modern conditions: PhD abstract. Moscow, 2014; p. 15–21. Russian (Куташова Л. А. Медико-социальные аспекты депрессивных расстройств и пути их профилактики в современных условиях: дис. ... канд. мед. наук. М., 2014; с. 15–21).

6. Choporov ON, Agarkov AI, Kutashova LA, Konovalova E. Yu. A technique for converting qualitative characteristics into numerical estimates when processing the results of medical and social research. Bulletin of the Voronezh Institute of High Technologies 2012; (9): 96–98. Russian (Чопоров О. Н., Агарков А. И., Куташова Л. А., Коновалова Е. Ю. Методика преобразования качественных характеристик в

численные оценки при обработке результатов медико-социального исследования. Вестник Воронежского института высоких технологий 2012; (9): 96–98).

7. Choporov ON, Naumov NV, Kutashova LA, Agarkov AI. Methods of preliminary information processing for system analysis and modeling of medical systems. Vrach-aspirant 2012; 55 (6.2): 382–390. Russian (Чопоров О. Н., Наумов Н. В., Куташова Л. А., Агарков А. И. Методы предварительной обработки информации при системном анализе и моделировании медицинских систем. Врач-аспирант 2012; 55 (6.2): 382–390).

8. Choporov ON, Chupeev AN, Bregeda SYu. Methods for analyzing the significance of indicators for classification and predictive modeling. Bulletin of the Voronezh State Technical University 2008; 4 (9): 92–94. Russian (Чопоров О. Н., Чупеев А. Н., Брегеда С. Ю. Методы анализа значимости показателей при классификационном и прогностическом моделировании. Вестник Воронежского государственного технического университета 2008; 4 (9): 92–94).

9. Medic VA, Tokmachev MS. Mathematical statistics in medicine. Moscow: Finance and Statistics, 2007; 800 p. Russian (Медик В. А., Токмачев М. С. Математическая статистика в медицине: Учеб. пособие. М.: Финансы и статистика, 2007; 800 с.).

10. Khalafyan AA. Statistica 6. Statistical analysis of the data: Textbook. 3rd ed. Moscow: OOO "Binom-Press", 2008; 512 p. Russian (Халафян А. А. Statistica 6. Статистический анализ данных: Учебник. 3-е изд. М.: ООО «Бином-Пресс», 2008; 512 с.).

УДК 616.833–006.6–008.6–036.2–092 (048.8)

Обзор

### ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: АКЦЕНТ НА ПОРАЖЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР)

**И. В. Ситкали** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры неврологии ФПК и ППС им. К. Н. Третьякова; **О. В. Колоколов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой неврологии ФПК и ППС им. К. Н. Третьякова, доцент, доктор медицинских наук.

### PARANEOPLASTIC NEUROLOGICAL SYNDROME: FOCUS ON THE INVOLVEMENT OF THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM (REVIEW)

**I. V. Sitkali** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Department of Neurology n.a. K. N. Tretiakov, Faculty of Continuing Medical Education, Assistant Professor; **O. V. Kolokolov** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Head of Department of Neurology n.a. K. N. Tretiakov, Faculty of Continuing Medical Education, Associate Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 20.02.2017 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2017 г.

**Ситкали И. В., Колоколов О. В.** Паранеопластический неврологический синдром: акцент на поражение периферической нервной системы (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (1): 174–180.

На основе анализа данных отечественной и зарубежной литературы обобщены сведения об эпидемиологии, патогенезе и клинической гетерогенности паранеопластического неврологического синдрома. Особое внимание уделено поражению периферической нервной системы при онкологических заболеваниях. Обобщены данные об антинейрональных антителах, ассоциированных с паранеопластическим синдромом. Представлены критерии диагностики паранеопластического неврологического синдрома.

**Ключевые слова:** паранеопластический неврологический синдром, антинейрональные антитела, энцефалит, полинейропатия, нейротоксичность.

**Sitkali IV, Kolokolov OV.** Paraneoplastic neurological syndrome: focus on the involvement of the peripheral nervous system (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2017; 13 (1): 174–180.

The information about epidemiology, pathogenesis and clinical heterogeneity of paraneoplastic neurological syndrome is summarized and based on Russian and foreign literature. The main attention is devoted to the affection of peripheral nervous systems in patients with oncological diseases. We report the information about anti-neuronal antibodies associated with paraneoplastic syndrome. The diagnostic criteria of paraneoplastic neurological syndromes are presented.

**Key words:** paraneoplastic neurological syndrome, anti-neuronal antibodies, encephalitis polyneuropathy, neurotoxicity.

**Введение.** В практике невролога наиболее сложны для диагностики и определения тактики ведения

пациентов такие случаи, когда поражение нервной системы происходит вторично (при болезнях внутренних органов, онкологических заболеваниях, инфекциях и др.), но вместе с тем симптомы и признаки вовлечения в патологический процесс нервной систе-

Ответственный автор — Ситкали Инна Вадимовна  
Тел.: 89053806230  
E-mail: kolokolov@inbox.ru

мы долгое время доминируют в общей клинической картине болезни. Нередко жалобы и объективные признаки, обусловленные вторичным поражением нервной системы, развиваются в дебюте заболевания и долгое время остаются единственными клиническими проявлениями болезни, в то время как типичные признаки основного (фонового) заболевания развиваются позже и не столь ярко, а в ряде случаев не проявляются вовсе.

Одной из самых актуальных для современной неврологии проблем является поражение нервной системы у больных с онкологическими заболеваниями. Злокачественные новообразования остаются в ряду ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. Прогнозируют, что к 2020 г. число новых случаев рака возрастет до  $15 \times 10^{-6}$  с увеличением летальных исходов до  $12 \times 10^{-6}$  [1].

По данным P. D. Clouston и соавт., у 15–20% онкологических больных возникают неврологические осложнения, которые наиболее часто проявляются жалобами на головную боль и боль в спине, боль и слабость в конечностях, преимущественно в ногах, а также тревогу и депрессивные состояния [2].

По мнению М.А. Kanikannan и соавт., при онкологических заболеваниях наиболее часто вовлекается периферическая нервная система (64,4% случаев). Признаки поражения ЦНС были выявлены у 35,6% пациентов [3]. Иммунологические маркеры обнаружены лишь у 58,8% больных. Классический паранеопластический неврологический синдром (ПННС) диагностирован в 48,9%. Наиболее часто встречающимися онкологическими процессами оказались злокачественные опухоли легких и молочной железы.

Еще в конце XX столетия проблему поражения нервной системы при онкологических заболеваниях неврологи рассматривали в контексте соматоневрологии, возникновение неврологической симптоматики объясняли воздействием метастазов и метаболическими нарушениями, обусловленными воздействием самой опухоли, химиотерапии и радиотерапии.

Практикующий невролог, сталкиваясь с симптомами и признаками ПННС, как правило, затрачивал значительное время на проведение дифференциально-диагностического поиска с целью исключения метаболического поражения нервной системы при злоупотреблении алкоголем и сахарном диабете; при инфекциях, таких как бруцеллез, сифилис, ВИЧ-инфекция; при системных заболеваниях соединительной ткани. Онкологический «поиск» по схеме,

принятой в здравоохранении РФ, нацеленный на обнаружение рака легкого, предстательной железы, кишечника, яичника и другой локализации, не всегда завершался обнаружением новообразования на ранней стадии его развития. Нередко первичная опухоль визуализировалась уже тогда, когда эффективное лечение было невозможно.

Согласно современным представлениям, к ПННС относят случаи поражения нервной системы не только при установленном диагнозе онкологического заболевания, но и когда локализация первичной опухоли не определена, однако имеются клинические симптомы и признаки, указывающие на ПННС. Современная медицина допускает не только одновременное существование онкологического и неонкологического заболеваний, но и их параллельное развитие. Важными подтверждениями версии о ПННС являются: 1) наличие онконейтральных антител в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ); 2) исчезновение неврологического дефицита после хирургического, химиотерапевтического и (или) радиологического лечения; 3) возобновление или появление ПННС при рецидиве основного заболевания или метастазировании.

ПННС представляет собой разнородную группу заболеваний, при которых в патологических процессах может быть вовлечен любой отдел нервной системы. ПННС развивается при различных типах злокачественных опухолей, но наиболее часто ассоциируется с мелкоклеточным раком легкого, яичника, молочной железы, нейроэндокринными опухолями, тимомой и лимфомой [4]. Симптомы и признаки ПННС обычно проявляются еще до диагностики онкологического заболевания, что может привести к диагностическим затруднениям. Вместе с тем именно раннее выявление ПННС позволяет рассчитывать на лучшие результаты лечения — стабилизацию или улучшение состояния пациента, в зависимости от типа ПННС.

Принято считать, что в основе патогенеза многих ПННС лежит иммуноопосредованное воздействие на нейроны различных белков, которые секретируют опухоли. Антинейрональные антитела, являющиеся продуктами таких иммунных реакций, могут быть обнаружены в сыворотке крови и ЦСЖ. В одних случаях антитела служат маркерами определенных паранеопластических неврологических синдромов при определенных типах опухолей. В других случаях идентифицировать конкретные антитела не представляется возможным (таблица).

**Антитела, ассоциированные с паранеопластическим неврологическим синдромом (ПННС) [4]**

Антитела	Паранеопластический неврологический синдром	Ассоциированные с ПННС опухоли	Комментарии
Онконейтральные антитела*			
Anti-Hu (ANNA-1)	Энцефаломиелит, паранеопластическая сенсорная нейропатия	Мелкоклеточный рак легкого	Плохой эффект от лечения
Anti-CV2/CRMP5	Энцефаломиелит, паранеопластическая сенсорная нейропатия, могут встречаться двигательные нарушения, хорея, увеит	Мелкоклеточный рак легкого, тимома	Плохой эффект от лечения
Anti-Yo (PCA-1)	Паранеопластическая мозжечковая дегенерация	Рак яичника, рак молочной железы	Плохой эффект от лечения
Anti-Ri (ANNA-2)	Паранеопластическая мозжечковая дегенерация, синдром опсоклонус-миоклонус	Рак молочной железы, онкоонкологические заболевания	Плохой эффект от лечения

Антитела	Паранеопластический неврологический синдром	Ассоциированные с ПННС опухоли	Комментарии
Anti-Tr/DNER	Паранеопластическая мозжечковая дегенерация	Ходжкинская лимфома	80% пациентов — мужчины в возрасте до 45 лет
Anti-Ma proteins	Лимбический, гипоталамический и стволовой энцефалит	Ma <sup>2</sup> у мужчин в возрасте до 45 лет: герминогенный рак яичка; другие Ma: другие солидные опухоли у мужчин и женщин	У 1/3 пациентов молодого возраста отмечено улучшение на фоне терапии, у пожилых пациентов эффект от лечения обычно отсутствует
Anti-amphiphysin	Синдром «ригидного человека», энцефаломиелит, паранеопластическая мозжечковая дегенерация	Мелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы	Хорошо поддаются лечению
Anti-GAD	Лимбический энцефалит, паранеопластическая мозжечковая дегенерация, синдром «ригидного человека»	Нейроэндокринные опухоли	Риск развития рака увеличивается с возрастом, ассоциирован с мужским полом и наличием одновременно антинейрональных антител и лимбического энцефалита
Anti-recoverin	Ретинопатия	Мелкоклеточный рак легкого	Плохой эффект от лечения
Anti-bipolar cells	Ретинопатия	Меланома	Плохой эффект от лечения
Невральные антитела**			
Anti-NMDAR	Anti-NMDA-энцефалит	У женщин в возрасте 12–45 лет: тератома яичников; у мужчин и женщин старше 45 лет: другие солидные опухоли	Характерно прогрессирование клинических симптомов, хороший эффект от лечения
Anti-AMPA	Лимбический энцефалит с выраженными психическими нарушениями	~70% случаев: мелкоклеточный рак легкого, тимомы, рак молочной железы	Хороший эффект от лечения
Anti-GABA (B) R	Лимбический энцефалит с судорожным синдромом	~50% случаев: мелкоклеточный рак легкого	Хороший эффект от лечения
LG11	Лимбический энцефалит	<10% случаев: тимомы	Хороший эффект от лечения
Caspr <sup>2</sup>	Нейромиотония, поражение ЦНС	Тимомы	Хороший эффект от лечения
Anti-GluR1	Паранеопластическая мозжечковая дегенерация	Ходжкинская лимфома	Описано несколько случаев
Anti-GluR5	Лимбический энцефалит	Ходжкинская лимфома	Описано несколько случаев
Anti-AChR	Миастения	Тимомы	Хороший эффект от лечения
Anti-VGCC	Синдром Ламберта — Итона, паранеопластическая мозжечковая дегенерация	Мелкоклеточный рак легкого	Хороший эффект от лечения
Anti-α-GlyR	Прогрессирующий энцефаломиелит с миоклонусом	Редко: тимомы, лимфомы	Хороший эффект от лечения

Примечания: \* — онконевральные антитела (наличие этих тел практически всегда доказывает паранеопластический характер процесса); \*\* — невральные антитела (являются маркером неврологических синдромов, но не всегда подтверждают паранеопластический характер поражения; могут быть обнаружены при отсутствии онкологических заболеваний). [Перевод на русский язык, оригинал: Curr Opin Oncol 2015 November; 27 (6): 489–495. doi:10.1097/CCO.0000000000000222].

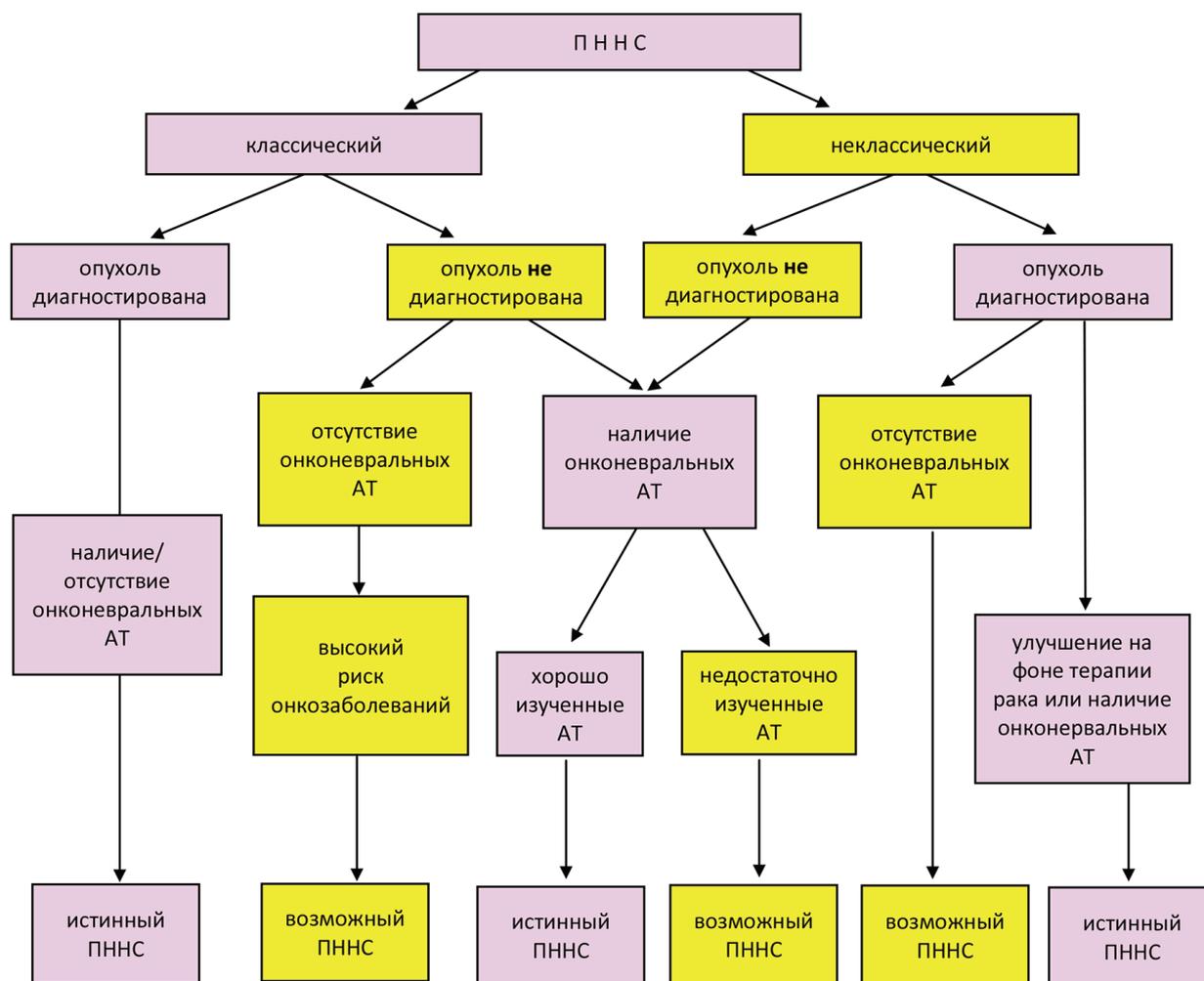
Идентификация различных антигенов-мишеней, специфичных для антинейрональных антител, ассоциированных с ПННС, привело к внедрению в медицинскую практику соответствующих диагностических тестов. Однако не более 60% случаев ПННС с поражением центральной нервной системы и менее 20% случаев паранеопластического поражения периферической нервной системы действительно ассоциированы с антинейрональными (или анти-нервно-мышечными) антителами [4]. До сих пор не решены проблемы трактовки результатов исследований при низких титрах антител у пациентов с онкологической патологией без признаков ПННС. Остается значительной доля ложноотрицательных или положительных результатов.

Поэтому крайне важно, чтобы диагноз ПННС был основан на клинических критериях, а результаты тестов на антитела необходимо использовать в каче-

стве подтверждающих, но не исключающих паранеопластический процесс. Такие критерии предложены в 2004 г. группой экспертов, занимающихся изучением ПННС (PNS Euronetwork) [5] (рисунок). Согласно данным критериям различают ПННС истинный и возможный, каждый из которых включает классический и неклассический варианты.

К классическим ПННС относятся синдромы, связанные с поражением ЦНС (энцефаломиелит, лимбический энцефалит, подострая мозжечковая дегенерация, опсоклонус-миоклонус), нарушением нервно-мышечной передачи (синдром Ламберта — Итона, дерматомиозит), поражением периферической нервной системы (ПНС) (подострая сенсорная нейропатия, хроническая вегетативная нейропатия).

В соответствии с критериями к истинным ПННС относят: 1) классический ПННС, который развивается в течение пяти лет от появления неврологических



Диагностические критерии паранеопластического неврологического синдрома (ПНС) PNS. Euronetwork, 2004 г. [перевод на русский язык, оригинал: J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 1135–1140. doi: 10.1136/jnnp.2003.034447]

расстройств; 2) неклассический ПНС, при котором наблюдается улучшение или полное исчезновение неврологических проявлений на фоне терапии рака без сопутствующей иммунотерапии; 3) неврологический синдром (классический и неклассический), ассоциированный с наличием онконейвралных антител и с верифицированным диагнозом рака; 4) ПНС, ассоциированный с наличием онконейвралных антител и отсутствием подтвержденного диагноза рака.

Возможные ПНС диагностируются при наличии: 1) классического ПНС в отсутствие онконейвралных антител и диагностированных новообразований, при наличии высокого риска онкозаболеваний; 2) неврологического синдрома с наличием недостаточно изученных онконейвралных антител и отсутствием верифицированного диагноза рака; 3) неклассического неврологического синдрома при отсутствии онконейвралных антител и новообразований в течение двух лет после постановки диагноза.

Антинейрональные антитела, ассоциированные с ПНС, условно можно разделить на две основные группы. Обнаружение некоторых антител почти всегда указывает на паранеопластический процесс. Мишенями антител этой группы являются внутриклеточные нейрональные антигены. Эти так называемые онконейвралные антитела не являются непосредственно патогенными. Дисфункция нейро-

нов опосредована цитотоксическим воздействием Т-клеток и часто завершается необратимым повреждением нейронов, что объясняет плохую реакцию этих больных на лечение. Мишенями другой группы антител являются белки или рецепторы, которые находятся на поверхности нейронов или в синапсе. Эти антитела приводят к дисфункции нейронов путем прямого взаимодействия с антигенами-мишенями. Общим для этих синдромов является то, что типичные клинические проявления и антитела могут быть обнаружены у пациентов независимо от наличия или отсутствия признаков онкологического заболевания, при этом терапия, направленная на подавление выработки антител и устранение опухоли, приводит к тому, что у пациентов наблюдается полное восстановление или заметное улучшение состояния.

Среди наиболее частых и клинически значимых ПНС в настоящее время выделяют паранеопластическую дегенерацию мозжечка, лимбический энцефалит, паранеопластическую сенсорную нейропатию и анти-NMDA-энцефалит [4].

Актуальность изучения влияния злокачественных новообразований на ПНС напрямую связана с диагностикой злокачественных новообразований. Доказано, что клиническая симптоматика поражения ПНС предшествует обнаружению первичной опухоли более чем у 50% онкологических больных [6, 7]. Кроме

этого, поражение ПНС нередко является причиной стойкой нетрудоспособности больных, приводит к снижению качества их жизни и инвалидизации.

Поражение черепно-мозговых нервов наиболее часто обусловлено наличием лептоменингеальных метастазов, а также опухолей основания черепа [8]. Наиболее часто в кости черепа метастазирует рак молочной железы, легких и предстательной железы [9]. Ретроградная инфильтрация нервов встречается при опухолях кожи, а также новообразованиях полости носа и глотки [8]. Так, при злокачественных новообразованиях носоглотки у 15–30% пациентов развивается поражение краниальных нервов [10].

Помимо нейропатии, возникающей в результате сдавления, краниальные нейропатии могут развиваться как осложнение после хирургического лечения и лучевой терапии. Наиболее часто при проведении лучевой терапии развивается нейропатия зрительного нерва. Доказано, что суммарная доза 50–55 Гр является критической для зрительного нерва [11, 12].

Спинальный мозг при онкологических заболеваниях наиболее часто повреждается в результате компрессии и метастазирования. Паранеопластические миелопатии и болезни мотонейронов встречаются крайне редко. А. Verschuere и соавт. в 2015 г. описали три случая развития паранеопластической миелопатии среди пациентов с аденокарциномой молочной железы и тимой [13].

У пациентов с онкологическими заболеваниями достаточно часто встречаются радикулопатии. Они обусловлены локальными опухолями и карциноматозом мозговых оболочек. Метастазы в позвоночник и локальная инфильтрация тканей обуславливают развитие нейропатической боли, которая нередко является предвестником метастазирования [14].

Поражение сплетений обусловлено их сдавлением опухолями, а также осложнениями хирургического лечения и лучевой терапии [15].

Поражение шейного сплетения встречается крайне редко и развивается при опухолях ЛОР-органов, а также как осложнение хирургических вмешательств, в частности шейной диссекции [14]. Локальное повреждение шейного сплетения вызывает проекционную боль в области головы, затрудняя диагностику патологического процесса [16].

Поражение плечевого сплетения наиболее часто встречается у пациентов с раком молочной железы, лимфомой. При распространении опухоли от латеральной группы лимфатических узлов возникает поражение нижней ветви плечевого сплетения. Проксимальное распространение опухоли приводит к спинальной компрессии. Внутренние опухоли сплетения встречаются редко и представлены опухолями оболочек нервов [14]. Лучевая терапия также может вызывать повреждение плечевого сплетения [15]. Поражение плечевого сплетения после лучевой терапии встречается при раке молочной железы, ЛОР-органов, подмышечной области. Выделяют острые, ранние и поздние осложнения лучевой терапии.

Пояснично-крестцовая плексопатия возникает при ректальных опухолях, рецидивах гинекологических новообразований, а также раке простаты [14, 17]. Лучевые поражения развиваются через несколько месяцев после проведенного лечения и проявляются выраженными вегетативными нарушениями.

Полинейропатия (ПНП) может оказаться первым проявлением злокачественного новообразования, поэтому при ее выявлении необходимо проявлять онкологическую настороженность. В ходе ряда зару-

бежных и отечественных исследований установлено, что ПНП в 50% случаев манифестирует в среднем за 6 месяцев до диагностики злокачественных новообразований [6, 7, 18].

Наиболее часто ПНП развиваются вследствие токсического повреждения нервов (ПНП, индуцированные химиотерапией, — CIPN); реже встречаются паранеопластические, иммуноопосредованные ПНП [14, 15].

Периферическая нейротоксичность является одним из специфических системных осложнений химиотерапии (ХТ), в том числе и новых цитостатиков различных классов: паклитаксела, доцетаксела, винорельбина, оксалиплатина и др. Она не только снижает качество жизни пациентов, но и ограничивает дозу цитостатиков.

По результатам метаанализа, М. Seretny и соавт. установлено, что ПНП развивается у 61% пациентов через 1 месяц после окончания ХТ, у 60% и 30% больных — через 3 и 6 месяцев после ХТ соответственно [19]. Помимо острой нейротоксичности, ПНП обусловлены кумулятивными эффектами цитостатиков.

Патогенез ПНП, вызванных ХТ, до конца не изучен. Однако считается, что в основе лежит повреждение внутриклеточного белка тубулина. Аксональная дегенерация периферических нервов обусловлена прямым токсическим действием метаболитов цитостатиков, вызывающих повреждение не только тубулина, но и белков кинезина и актина, обеспечивающих процессы аксонального транспорта [20, 21].

Острая нейротоксичность наиболее часто развивается при лечении оксалиплатином и таксанами. Клинически проявляется развитием холодовой ПНП [22].

Наиболее часто ПНП обусловлены кумулятивной нейротоксичностью ХТ [23, 24]. В типичных случаях развивается дозозависимая сенсорная ПНП. Так, по данным ряда исследований, ПНП возникает у 25–40% пациентов после достижения кумулятивной дозы цисплатина 300–600 мг/м<sup>2</sup>, паклитаксела — 350 мг/м<sup>2</sup> [20, 25].

Паранеопластические ПНП возникают приблизительно у 5% больных с онкологическими заболеваниями [26]. Наиболее часто ПНП встречаются у больных раком легких (2,5–5,5% случаев), при миеломной болезни (5%) [26, 27]. По данным L. Gandhi и В. Е. Johnson, при проведении ЭНМГ электрофизиологические признаки ПНП обнаруживаются у 35–50% больных [28].

Патогенез паранеопластических ПНП не связан со сдавлением нервов опухолью, метастатическим поражением нервной ткани или побочными эффектами химиотерапии и лучевой терапии, метаболическими, сосудистыми, гормональными изменениями. В основе поражения периферических нервов лежат иммунологические процессы, обусловленные наличием у клеток опухоли и нервной системы перекрестно реагирующих антигенов (онконевральных аутоантител) [29–32]. В ходе исследований доказана связь ПНП с определенным типом онконевральных антител: anti-Hu- (ANNA-1), anti-CV2- (CRMP5), ANNA-3-, anti-MAG- и anti-amphiphysin-антител [28, 31, 33, 34]. Так, у 80% пациентов с клиническими признаками ПНП и наличием в сыворотке крови anti-Hu-антител был диагностирован мелкоклеточный рак легкого [35]. А у пациентов с раком молочной железы в 58% случаев выявлены anti-CV2-антитела [36].

В клинической картине различают несколько форм паранеопластических ПНП.

Наиболее часто встречается симметричная дистальная сенсомоторная ПНП, диагностируемая у 50% больных онкологическими заболеваниями. Она обусловлена сегментарной демиелинизацией периферических нервов. Наиболее часто выявляется у пациентов со злокачественными новообразованиями легких, молочной железы, желудка, вилочковой железы [37, 38].

Распространенность подострой сенсорной ПНП составляет  $7 \times 10^{-3}$  [39]. При этой форме возникает инфильтрация дорсальных спинномозговых ганглиев с последующей вторичной аксональной дегенерацией задних столбов спинного мозга. Моторные волокна периферических нервов и мотонейроны обычно не повреждаются [40, 41]. Для подострой сенсорной ПНП характерно прогрессирующее течение, в дебюте заболевания отмечается онемение, затем выпадение болевой чувствительности на уровне дистальных отделов конечностей. Иногда в патологический процесс вовлекаются сенсорные черепные нервы. При исследовании в сыворотке крови выявляются как anti-Hu-, так и anti-CV2-антитела. Данная форма ПНП наиболее часто встречается у пациентов с мелкоклеточным раком легкого и раком молочной железы [42–46].

Подострая моторная ПНП обусловлена дегенерацией мотонейронов передних рогов спинного мозга и проявляется клинически прогрессирующим тетрапарезом [47].

Паранеопластическая вегетативная ПНП может быть изолированной или сочетаться с другими видами паранеопластических ПНП. Наиболее часто встречается при раке легкого. Клинически вегетативная ПНП проявляется разнообразными вегетативными нарушениями: нарушением моторики желудка и кишечника, мочевого пузыря, зрачковой иннервации, ортостатической гипотонией [47].

Мононейропатии наиболее часто возникают вследствие компрессии в результате разрастания опухоли и инфильтрации ей окружающих тканей, реже обусловлены наличием метастазов в периферических нервах, а также фокальными и интраневральными кровоизлияниями [14, 48].

Нарушения нервно-мышечной передачи подразделяются на пресинаптические и постсинаптические.

Миастения наблюдается при тимоме и, как правило, не сочетается с другими опухолями [14]. Миастения может возникать в процессе лечения цитостатиками и в ответ на реакцию отторжения трансплантата.

Такое пресинаптическое нарушение, как синдром Ламберта — Итона, обусловлено наличием анти-VGCC-антител. Наиболее часто встречается при раке легкого [14, 49].

Третий тип нарушений — нейромитония, вызванная антителами к калиевым каналам пресинаптической области [50].

У онкологических больных часто поражаются мышцы. Лечение стероидами часто приводит к миопатии, однако токсические и метаболические миопатии встречаются редко [14]. Среди миопатий преобладают воспалительные и паранеопластические.

Среди воспалительных миопатий при онкологических заболеваниях чаще встречается дерматомиозит. Возникновение полимиозита и его связь с онкологическими заболеваниями в настоящее время изучены недостаточно. В последнее время активно изучаются вопросы некротизирующих миопатий [51]. Кроме того, фармакотерапия стероидами, таксанами

и гемцитабином может тоже приводить к развитию миопластических синдромов.

Неопластические процессы, вовлекающие мышцы, встречаются редко. Имеются единичные описания возникновения метастазов и локальной непрерывной инфильтрации мышц [14]. Описаны случаи диффузного поражения мышц при лейкемии.

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что в настоящее время отсутствует единый подход к диагностике ПННС. Поражение нервной системы характеризуется клиническим полиморфизмом и нередко развивается за несколько лет до установления клинического диагноза. Поэтому все пациенты с клиническими проявлениями ПННС вне зависимости от результата тестов на наличие онкогенеральных антител должны быть включены в группу высокого риска по онкологическим заболеваниям с дальнейшим проведением тщательного регулярного диагностического скрининга на предмет наличия злокачественных новообразований.

**Авторский вклад:** написание статьи — И. В. Ситкали, О. В. Колоколов; утверждение рукописи для публикации — О. В. Колоколов.

### References (Литература)

1. Kanavos P. The rising burden of cancer in the developing world. *Ann Oncol* 2006; 17 (8): 15–23.
2. Clouston PD, De Angelis LM, Posner JB. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. *Ann Neurol* 1992; 31: 268–273.
3. Kanikannan MA, Sirisha Y, Uppin MS, et al. Incidence and spectrum of paraneoplastic neurological syndromes: single center study. *J Neurooncol* 2015; 125 (1): 197–206.
4. Hüftberger R, Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on Neurological Paraneoplastic Syndromes. *Current opinion in oncology* 2015; 27 (6): 489–495.
5. Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2004; 75: 1135–1140.
6. Dalmau J, Graus F. Paraneoplastic syndromes of the nervous system. *Cancer of the nervous system / ed. J. S. Loeffler. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1997; p. 674–700.*
7. Kawasoe T, Yamamoto Y, Okumura Y, et al. A case report of paraneoplastic neurological syndrome associated with occult breast cancer. *Breast Cancer* 2006; 13 (2): 202–204.
8. Grisold W, Grisold A. Cancer around the brain. *Neuro-Oncology Practice* 2014; 1 (1): 13–21.
9. Greenberg HS, Deck MD, Vikram B, Chu FC, Posner JB. Metastasis to the base of the skull: clinical findings in 43 patients. *Neurology* 1981; 31: 530–537.
10. Stillwagon GB, Lee DJ, Moses H, et al. Response of cranial nerve abnormalities in nasopharyngeal carcinoma to radiation therapy. *Cancer* 1986; 57: 2272–2274.
11. Morita K, Kawabe Y. Late effect on the eye of conformation radiotherapy for carcinoma of the paranasal sinuses and nasal cavity. *Radiology* 1979; 130 (1): 227–232.
12. Peterson IA, Kriss JP, McDougall IR, et al. Prognostic factors in the radiotherapy of graeves ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 259–264.
13. Verschuere A, Gallard J, Boucraut J, et al. Paraneoplastic subacute lower motor neuron syndrome associated with solid cancer. *Journal of the Neurological Sciences* 2015; 358 (1-2): 413–416.
14. Grisold W, Grisold A, Loscher WN. Neuromuscular complications in cancer. *Journal of the Neurological Sciences* 2015; 367: 184–202.
15. Chad DA, Recht LD. Neuromuscular complications of systemic cancer. *Neurol Clin* 1991; 9: 901–918.
16. Kim HH, Kim YC, Park YH, et al. Cervicogenic headache arising from hidden metastasis to cervical lymph node adjacent to the superficial cervical plexus: A case report. *Korean Journal of Anesthesiology* 2001; 60 (2): 134–137.
17. Babu MA, Spinner RJ, Dyck PJ, et al. Recurrent prostatic adenocarcinoma with perineural spread to the lumbosacral plexus and sciatic nerve: comparing high resolution

MRI with torso and endorectal coils and F-18 FDG and C-11 choline PET/CT. *Abdom Imaging* 2013; 38 (5): 1155–60.

18. Koroleva ES, Alifirova VM, Goldberg VE. Clinical, neurophysiological and immunological examination of cancer patients with peripheral nerve damage. *Bulletin of Siberian Medicine* 2012; 11 (3): 43–47. Russian (Королева Е. С., Алифиорова В. М., Гольдберг В. Е. и др. Клиническое, нейрофизиологическое и иммунологическое обследование онкологических пациентов с поражением периферических нервов. *Бюллетень сибирской медицины* 2012; 11 (3): 43–47).

19. Seretny M, Currie GL, Sena ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014; 155: 2461–2470.

20. Semenova AI. Cardio- and neurotoxicity of antitumor drugs (pathogenesis, clinic, prophylaxis, treatment). *Practical Oncology* 2009; 10 (3): 168–176. Russian (Семёнова А. И. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение). *Практическая онкология* 2009; 10 (3): 168–176).

21. Hausbeer FH. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (Chapter 24). In: Perry MC, ed. *The chemotherapy source book*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2008; p. 234–245.

22. Green E, Sargent DJ, Goldberg LM, et al. Detailed analysis of oxaliplatin-associated neurotoxicity in Intergroup trial N9741. *GI Cancer Symposium*, Hollywood, FL, 2005; p. 27–29.

23. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2008; 13 (1): 27–46.

24. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro-Oncology* 2012; 14 (4): 54.

25. Gregg RV, Molepo JM, Monpetit VJ. Cisplatin neurotoxicity: the relationship between dosage, time and platinum concentration in neurological tissues, and morphologic evidence of toxicity. *J Clin Oncol* 1992; 10: 795–803.

26. Schneider NA, Kantimirova EA. Paraneoplastic polyneuropathy: definition, etiology and pathogenesis, diagnosis. *Siberian Health Review* 2010; 1: 12–16. Russian (Шнайдер Н. А., Кантимирова Е. А. Паранеопластическая полинейропатия: дефиниция, этиопатогенез, диагностика. *Сибирское медицинское обозрение* 2010; 1: 12–16).

27. Grisold W, Drlicek M. Paraneoplastic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 1999; 12 (5): 617–625.

28. Gandhi L, Johnson BE. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer. *J Natl Compr Cane Netw* 2006; 4 (6): 631–638.

29. Belousov PV, Shebzukhov YuV., Nedospasov SA, et al. Onconeural antibodies as a tool in the diagnosis of malignant tumors and paraneoplastic neurologic syndromes. *Molecular genetics, microbiology and virology* 2007; 2: 6–13. Russian (Белусов П. В., Шебзухов Ю. В., Недоспасов С. А. и др. Онко-невральные антитела как инструмент в диагностике злокачественных опухолей и паранеопластических неврологических синдромов. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология* 2007; 2: 6–13).

30. Belyakov KM, Alyasova AV, Gustov AV. Features of the course of paraneoplastic polyneuropathies in patients with breast cancer. In: *Neuroimmunology: Materials of the X conference* 2001; 2: 49. Russian (Беляков К. М., Алясова А. В., Густов А. В. Особенности течения паранеопластических полинейропатий у больных раком молочной железы. В сб.: *Нейроиммунология: Материалы X конференции* 2001; 2: 49).

31. Filippov PP. Paraneoplastic antigens and early diagnosis of cancer. *Soros Educational Journal* 2000; 6 (9): 25–30. Russian (Филиппов П. П. Паранеопластические антигены и ранняя диагностика рака. *Соросовский образовательный журнал* 2000; 6 (9): 25–30).

32. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes. *Current opinion in neurology* 2012; 25 (6): 795–801.

33. Darnell JC, Albert ML, Darnell RB. Cdr<sup>2</sup> a target antigen of naturally occurring tumor immunity, is widely expressed in gynecologic tumors. *Cancer Res* 2000; 60 (21): 36–39.

34. Graus F, Rowe G, Fueyo J, et al. The neuronal nuclear antigen recognized by the human anti-Ri autoantibody is expressed in central but not peripheral nervous system neurons. *Neurosci Lett* 1993; 150 (2): 12–14.

35. Ansari J, Nagabhushan N, Syed R. Small cell lung cancer associated with anti-Hu paraneoplastic sensory neuropathy and peripheral nerve microvasculitis: case report and literature review. *Clin Oncol* 2004; 16 (1): 71–76.

36. Koroleva ES, Goldberg VE, Simolina EI, et al. The defeat of the peripheral nervous system of autoimmune and toxic genesis in patients with breast cancer after chemotherapy with cytostatics. In: *Materials of the VII Congress of Oncologists and Radiologists of the CIS countries*. Astana, 2012; p. 437–438. Russian (Королева Е. С., Гольдберг В. Е., Симолина Е. И. и др. Поражение периферической нервной системы аутоиммунного и токсического генеза у пациентов с раком молочной железы после химиотерапии цитостатиками. В сб.: *Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ*. Астана, 2012; с. 437–438).

37. Antoine JC, Honnorat J, Camdessanche JP, et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol* 2001; 49: 214–221.

38. Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 2003; 349: 1543–1554.

39. Fong Ch.-Ch. Recent advance in immunological tests in paraneoplastic neurological syndrome. *Acta Neurol Taiwan* 2005; 14 (1): 29–35.

40. Ansari J, Nagabhushan N, Syed R, et al. Small cell lung cancer associated with anti-Hu paraneoplastic sensory neuropathy and peripheral nerve microvasculitis: case report and literature review. *Clin Oncol* 2004; 16 (1): 71–76.

41. Dalmau J, Rosenfeld MR. Update on paraneoplastic neurologic disorders. *Oncologist* 2010; 15 (6): 603–617.

42. Koyama Y, Miyashita K, Anzai M, et al. Paraneoplastic neurologic syndrome and small-cell lung cancer in a patient positive for anti-Hu antigen. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2003; 41 (1): 35–38.

43. Kuronuma K, Nishiyama K, Murakami S, et al. Small cell lung cancer associated with anti-Hu antibody-positive paraneoplastic neurologic syndrome. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2000; 38 (2): 148–152.

44. Noto Y, Shiga K, Fujinami J, et al. Subacute sensory neuronopathy associated with squamous cell carcinoma of the lung: A case report. *Rinsho Shinkeigaku* 2009; 49 (8): 497–500.

45. Oh SJ, Gurtekin Y, Dropcho EJ, et al. Anti-Hu antibody neuropathy: a clinical, electrophysiological, and pathological study. *Clin Neurophysiol* 2005; 116 (1): 28–34.

46. Ritzenthaler T, Verret JM, Honnorat J. Paraneoplastic chorea and behavioral disorders in a patient with anti-CV2/CRMP5 antibodies and two different tumors. *Rev Neurol (Paris)*. 2009; 166 (1): 90–95.

47. Levin OS. *Polyneuropathies*. М.: Med Inform Agentstvo, 2006; 496 p. Russian (Левин О. С. *Полинейропатии*. М.: Мед. информ. агентство, 2006; 496 с.).

48. Grisold W, Piza-Katzer H, Jahn R, et al. Intranural nerve metastasis with multiple mononeuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2000; 5 (3): 163–167.

49. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ, Lambert — Eaton myasthenic syndrome: From clinical characteristics to therapeutic strategies. *The Lancet Neurology* 2011; 10 (12): 1098–1107.

50. Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, et al. Morvan syndrome: Clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol* 2012; 72: 241–255.

51. Findlay AR, Goyal NA, Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle and Nerve* 2015; 51 (5): 638–656.