

ПОРАЖЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКОГО И ТОКСИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Е.С. Королева¹, В.М. Алифирова¹, В.Е. Гольдберг², С.А. Иванова³, И.С. Лосенков³

¹Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск; ²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, Томск; ³ФГБУ «НИИ психического здоровья» СО РАМН, Томск

Обследовано 88 пациентов отделения химиотерапии НИИ онкологии СО РАМН за период с 01.01.2011 г. по 30.06.2012 г. Согласно полученным результатам, при раке молочной железы и мелкоклеточном раке легкого имеет место симметричная дистальная сенсорно-моторная аксонально-демиелинизирующая форма полиневропатии. Паранеопластическую природу заболевания подтверждают онконевральные антитела, обнаруженные в сыворотке крови более чем у половины участников исследования.

К л ю ч е в ы е с л о в а : ракомолочнойжелезы; мелкоклеточныйраклегкого, паранеопластическаяполиневропатия, аксонально-демиелинизирующий тип, онконевральные антигены, химиотерапия, цитостатики, нейротоксичность.

CANCER AND SMALL-CELL LUNG CANCER

E.S. Koroleva, V.M. Alifirova, V.E. Goldberg, S.A. Ivanova, I.S. Losenkov

Siberian state medical university of Ministry of health of Russia, Tomsk cancer research institute of the Russian Academy of medical science

The study involved 88 patients from chemotherapy unit of Cancer Research Institute of RAMS, enrolled during the period from 01.01.2011 till 30.06.2012. The research showed that breast cancer, small cell lung cancer and treatment with cytostatics cause symmetrical distal sensory-motor axonal-demyelinating polyneuropathy. Paraneoplastic nature of the disease is confirmed by detecting the onconeural antigens in the serum of more than half of the study participants.

Key words: breast cancer, small cell lung cancer, paraneoplastic polyneuropathy, axonal-demyelinating type, onconeural antigens, chemotherapy, cytostatics, neurotoxicity.

Паранеопластическая полиневропатия (ППНП) — поражение периферических нервов, связанное с отдаленным, опосредованным влиянием злокачественных опухолей и отражающее иммунную реакцию организма против опухоли. Паранеопластический генез имеют 1% всех полиневропатий [8, 10]. В основе поражения периферической нервной системы лежит нейроиммунный конфликт, обусловленный неопластическим процессом. Связанные с болезнью антитела (IgG), циркулирующие в крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), являются ре-

зультатом аутоиммунного ответа на онконевральные антигены, представляющие собой нейрон-специфичные белки, экспрессированные в клетках определенных типов опухолей. Аутоантитела и Т-лимфоциты взаимодействуют с теми структурами нервной системы, в которых присутствуют нормальные белки, идентичные паранеопластическим антигенам. В конечном счете это влечет за собой повреждение нейронов и периферических нервных волокон. В 3—20% случаев мелкоклеточного рака легкого (МКРЛ) и рака молочной железы (РМЖ) имеет место аутоиммунная атака против антигенов чувствительных спинномозговых нейронов, сопровождающаяся дегенерацией клеток спинальных ганглиев и лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией, распространяющихся на задние корешки, задние столбы спинного мозга и периферические нервы, а также против клеток двигательных рогов спинного мозга с демиелинизацией передних корешков [7, 9]. В настоящее время выделяют антитела к 10 типам онконевральных белков, среди которых только 6 хорошо изучены [1]. Отдельные типы онконевральных антител связаны с определенными локализациями опухолей и вызывают характерные антителоопоситивные синдромы минимум за 6 мес до диагностики рака. У 80% пациентов с прогрессирующей полиневропатией и идентифицированными в сыворотке крови anti-Hu антителами, концентрация которых превышает 1:500, выявляется МКРЛ. При

Сведения об авторах:

Королева Екатерина Сергеевна — аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии. 634050, Томск, Московский тракт 2, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России; E-mail: kattarina@list.ru

Алифирова Валентина Михайловна — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии. 634050, Томск, Московский тракт 2, ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России

Гольдберг Виктор Евгеньевич — д-р мед. наук, проф., заслуженный деятель науки Российской Федерации, руководитель отделения химиотерапии. 634028, Томск, ул. Савиных 12/1, ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН

Иванова Светлана Александровна — д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией клеточных и молекулярно-биологических исследований 634014, Томск, ул. Алеутская 4, ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН

Лосенков Иннокентий Сергеевич — мл. научн. сотрудник отделения аффективных состояний. 634014, Томск, ул. Алеутская 4, ФГБУ «НИИПЗ» СО РАМН

РМЖ в крови часто накапливаются anti-CV2 антитела, приводящие к поражению периферических нервов. С развитием ППНП чаще всего связаны anti-Hu (ANNA-1), anti-CV2 (CRMP5), ANNA-3, anti-MAG и anti-amphiphysin антитела [15,16,19].

Большая группа современных высокоэффективных противоопухолевых препаратов, используемых для химиотерапии (ХТ) рака, в 97% случаев индуцирует клинически значимые проявления нейротоксичности. Наиболее часто развивается периферическая токсическая полиневропатия, которая является результатом нарушения микротубулярной архитектуры аксонов наряду с прямым повреждением их дистальных отделов и дорсальных ганглиев, не защищенных гематоневральным барьером. Основным звеном патогенеза периферической аксонопатии с манифестацией преимущественно нейросенсорных симптомов является повреждение внутриклеточного белка тубулина метаболитами цитостатиков, проникающих в нервные волокна путем прямой диффузии из окружающей интерстициальной жидкости [5, 13].

Цель настоящего исследования — провести сравнительный анализ клинических и электронейромиографических показателей у больных с ППНП и ассоциированными с ней локализациями рака (РМЖ и МКРЛ) в условиях лечения противоопухолевыми препаратами и его отсутствия; подтвердить аутоиммунную природу полиневропатии путем обнаружения в сыворотке крови пациентов онконевральных антител.

Пациенты и методы

В исследовании приняли участие 88 пациентов в возрасте от 29 до 75 лет (в среднем $54,7 \pm 9,1$ года), находившиеся на стационарном лечении в отделении химиотерапии НИИ онкологии СО РАМН, а также обследованных амбулаторно на кафедре неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России за период с 01.01.2011 по 30.06.2012 г. Всем участникам поставлен диагноз «полиневропатия» согласно принятым в 1999 г. критериям ВОЗ. Основанием для включения больных в исследование являлся гистологически подтвержденный диагноз РМЖ и МКРЛ без метастатического поражения периферических нервных стволов, головного и спинного мозга при отсутствии других заболеваний ЦНС и периферической нервной системы на момент обследования. Противоопухолевая ХТ была проведена 48 онкологическим больным исследуемой выборки в количестве в среднем 8 (6—14) курсов. Для анализа течения полиневропатии пациенты выборки были разделены на 4 клинические группы. В состав 1-й группы включили 26 женщин, страдающих РМЖ, имеющих неврологическую симптоматику на протяжении в среднем 25 (10—32) мес и не получавших медикаментозного лечения рака. Во 2-ю группу включили 35 больных с РМЖ, длительность полиневропатии у которых составила в среднем 36 (19—77) мес, а среднее количество курсов проведенной ХТ по схемам FAC (фторурацил/доксорубин/циклофосфамид) и AT (доксорубин/доцетаксел

или паклитаксел) составило 11 (7—17). У 14 обследуемых 3-й группы с МКРЛ без курсов ХТ клиника поражения периферических нервов наблюдалась в течение в среднем 18 (11—26) мес. В 4-ю группу включили 13 больных с МКРЛ после в среднем 6 (5—8) курсов ХТ по схемам EP (этопозид/цисплатин) и SAV (циклофосфамид, доксорубин, винкристин) с продолжительностью неврологического расстройства 12 (6—27) мес.

Электронейромиография (ЭНМГ) нижних конечностей на аппарате Нейрон-спектр 4ВП с помощью программы Нейро-МВП (фирма «Нейро-Софт») выполнена 46 участникам исследования, разделенным на 2 группы. Первая группа состояла из 17 онкологических пациентов, не проходивших противоопухолевого лечения. Вторая группа включала 29 больных раком после в среднем 8 (6—14) курсов цитостатической ХТ.

Аутоантитела класса IgG человека к 6 различным нейрональным антигенам (амфифизину, CV2/CRMP5, PNMA2 (Ma2/Ta), Ri, Yo и Hu) определяли *in vitro* в сыворотке крови 24 пациентов с РМЖ и 24 пациентов с МКРЛ с помощью набора Neuronal Antigens Profile EUROLINE, IgG (Euroimmun AG, Германия), основанного на методе иммуноблоттинга и содержащего тестовые стрипы, на которые нанесены параллельные полосы высокоочищенных антигенов. Предельный титр антител устанавливается при разведении образца 1:101.

Для проверки достоверности параклинического и лабораторного методов исследования была набрана группа здоровых добровольцев, состоящая из 24 человек с неотягощенным онкологическим и неврологическим анамнезом, средний возраст которых составил 32 ± 8 года.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS 17.0 for Windows. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05 (p — достигнутый уровень значимости). Описание качественных данных проводилось путем построения таблиц сопряженности с указанием абсолютных и относительных (%) частот встречаемости признаков. Для определения достоверности различий качественных признаков использовали анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 Пирсона, двусторонний точный тест Фишера). Проверка на нормальность распределения количественных данных проводилась по критерию Шапиро—Вилка. Обобщение результатов исследования проводили с использованием описательных статистик: медиана (Me) и интерквартильный размах (в виде 25 и 75 перцентилей, Q1 — Q3) — для данных, не соответствующих нормальному закону распределения; среднее значение (M) и стандартное отклонение (δ) — для нормально распределенных данных. Сравнение двух независимых выборок проводили при помощи критерия Стьюдента для нормально распределенных количественных признаков, критерия Манна—Уитни — для сравнения количественных признаков, не подчиняющихся

Таблица 1.

Статистические различия жалоб в исследуемых группах

Признак	Группы	Группа I				Группа II				Группа III			
		Z	pI-II	Z	pI-III	Z	pI-IV	Z	pII-III	Z	pII-IV	Z	pIII-IV
Первые жалобы на чувствительные нарушения		0,19	0,851	0,83	0,412	0,14	0,889	1,25	0,219	0,56	0,576	0,07	0,946
Первые жалобы на слабость в конечностях		0,96	0,339	1,23	0,226	0,35	0,729	2,24	0,181	0,65	0,519	0,99	0,330
Первые жалобы смешанного характера		0,66	0,513	0,25	0,803	0,15	0,884	1,06	0,292	0,19	0,852	0,62	0,539
Жалобы на парестезии		1,35	0,182	1,31	0,198	0,13	0,901	2,55	0,085	1,43	0,159	0,62	0,539
Парестезии после ХТ рака		3,90	0,002*	0,00	1,000	1,91	0,064	2,89	0,034*	1,26	0,213	1,29	0,208
Жалобы на гиперпатию		2,34	0,136	0,30	0,763	0,26	0,799	2,30	0,155	2,21	0,194	0,00	1,000
Гиперпатия после ХТ рака		3,19	0,014*	0,00	1,000	0,00	1,000	2,30	0,155	2,21	0,194	0,00	1,000
Жалобы на онемение		3,04	0,021*	0,74	0,462	1,02	0,313	3,51	0,006*	0,94	0,353	1,73	0,096
Онемение после ХТ рака		5,35	0,000*	0,00	1,000	4,07	0,001*	4,20	0,001*	0,31	0,761	3,08	0,003*
Жалобы на боль		2,52	0,087	1,70	0,097	0,84	0,406	3,68	0,004*	0,71	0,479	2,42	0,139
Боль после ХТ рака		4,07	0,001*	0,00	1,000	3,30	0,013*	3,05	0,023*	0,00	1,000	2,42	0,139
Слабость в конечностях без курсов ХТ		4,82	0,000*	0,30	0,763	3,22	0,016*	3,57	0,005*	0,61	0,546	2,23	0,208
Слабость в конечностях после ХТ		4,79	0,000*	0,00	1,000	3,30	0,013*	3,68	0,004*	0,71	0,479	2,42	0,139

Примечание. * — $p < 0,05$ (p — достигнутый уровень значимости в исследуемых группах); Z — критерий с поправкой Йейтса на непрерывность.

нормальному закону распределения, и порядковых признаков [2, 4, 6].

Результаты и обсуждение

В процессе анализа исследуемой группы выяснили, что клинические проявления поражения периферических нервов опережали диагностику рака у 69,0% пациентов выборки и возникали в среднем за 14,0 (6,0 — 10) (Me, Q1-Q3) мес до верификации злокачественного новообразования, что, по данным литературы, является характерным признаком ППНП [8]. У 45,6% женщин, страдающих РМЖ, неврологические симптомы полиневропатии регистрировались до обнаружения опухоли значительно раньше — в среднем за 24 (8—30) мес, чем у 22,7% больных МКРЛ — в среднем за 11 (6—12) мес ($p=0,008$).

Манифестация полиневропатии с расстройства исключительно моторного характера имела место у 59,1% обследуемых пациентов и жалобы на нарушение движения доминировали как при РМЖ (52,5%), так и при МКРЛ (74,1%) без статистических отличий ($\chi^2=3,870$; $p=1,444$). Сравнение пациентов в четырех клинических группах также не обнаружило каких-либо различий по данному признаку ($p > 0,05$) (табл.1). На момент осмотра, когда длительность полиневропатии в исследуемой выборке составила в среднем 25 (11,5—38,0) (Me, Q1—Q3) мес, доминировали жалобы сенсорно-моторного характера — 65,9% пациентов, это свидетельствовало о все большем вовлечении в патологический процесс сенсорных нервных волокон с течением времени. Это связано не только с распространением поражения периферических нервных волокон аутоиммунного генеза по мере роста злокачественной опухоли и накопления в сыворотке крови и ЦСЖ онкогенных антител, но и с применением нейротоксичной

цитостатической ХТ для лечения рака [11]. При этом установили, что при РМЖ (78,7%) жалобы на расстройство чувствительности встречались достоверно чаще, чем при МКРЛ (55,6%) ($\chi^2=4,924$; $p=0,026$). Данное наблюдение объяснимо с точки зрения того, что 5-летняя выживаемость при РМЖ выше по сравнению с МКРЛ. Соответственно, такие пациенты страдали онкологическим заболеванием более продолжительное время и получали большее количество курсов ХТ с характерными нейросенсорными осложнениями. При статистической обработке в исследуемых группах обнаружены существенные различия относительно характера жалоб пациентов и их связи с ХТ (см. табл. 1). Парестезии в конечностях возникали у 34,1% обследуемых и чаще встречались среди женщин 2-й группы после ХТ, чем у первичных больных 1-й и 3-й групп ($p=0,002$ и $p=0,034$ соответственно). Гиперпатия наблюдалась у 17,1% пациентов, все с диагнозом РМЖ, и имела достоверное преимущество во 2-й группе по сравнению с пациентами 1-й группы, не получавшими противоопухолевого лечения ($p=0,014$). Онемение встречалось у 55,7% пациентов исследуемой выборки и значительно чаще среди обследуемых после ХТ рака, чем у первичных больных 1-й и 3-й групп ($p=0,021$ и $p=0,006$ соответственно). Невропатическая боль в конечностях отмечалась у 39,8% больных, отсутствовала у всех первичных пациентов в 3-й группе и достоверно преобладала среди больных РМЖ после ХТ во 2-й группе ($p=0,004$). Слабость в конечностях выявлена у 94,3% обследуемых без значимых отличий в группах ($p > 0,05$). Полученные данные демонстрируют ярко выраженный сенсорный дефицит у пациентов на фоне проведения ХТ по сравнению с пациентом, не получавшим цитостатического лечения [18].

По результатам клинического исследования у всех

Статистические различия клинических симптомов полиневропатии в исследуемых группах

Признак	Группы	I-II		II-III		III-IV		IV-V		V-VI		VI-VII	
		Z	pI-II	Z	pI-III	Z	pI-IV	Z	pII-III	Z	pII-IV	Z	pIII-IV
Изменение сухожильных рефлексов верхних конечностей		2,15	0,215	0,32	0,752	0,26	0,799	1,85	0,071	1,14	0,259	0,04	0,970
Снижение коленных рефлексов		0,47	0,640	0,04	0,972	0,35	0,729	0,15	0,879	1,01	0,319	0,55	0,590
Снижение ахилловых рефлексов		0,07	0,943	0,30	0,764	0,58	0,568	0,50	0,620	0,78	0,441	0,14	0,893
Нарушение поверхностной чувствительности		0,35	0,729	0,30	0,763	0,64	0,528	0,47	0,640	0,49	0,627	0,04	0,970
Снижение силы верхних конечностей		2,16	0,208	0,19	0,853	0,58	0,566	1,80	0,079	0,59	0,561	0,63	0,533
Снижение силы верхних конечностей		0,05	0,960	0,57	0,574	0,26	0,799	0,07	0,941	0,69	0,496	0,04	0,970

Примечание. * — $p < 0,05$ (p — достигнутый уровень значимости в исследуемых группах); Z — критерий с поправкой Йейтса на непрерывность.

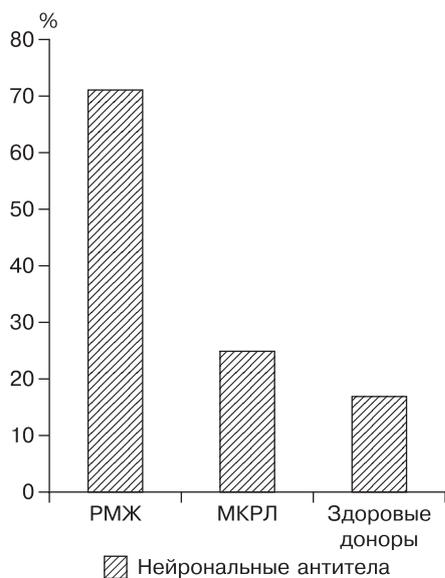
больных РМЖ и МКРЛ имел место симметричный дистальный восходящий тип поражения периферических нервных волокон [8, 16]. Признаки сенсорно-моторной полиневропатии, как наиболее частой формы ППНП, обнаружены у 93,2% онкологических пациентов [12, 14]. Снижение глубоких рефлексов (100%) и силы мышц конечностей (92,0%), нарушение поверхностной чувствительности (93,2%) встречались практически в равной степени без статистически значимых отличий в группах ($p > 0,05$) (табл. 2).

Однако отмечен ряд особенностей. Мышечная сила в руках оказалась снижена у 23,9% обследуемых (исключительно среди участников 2-й и 4-й групп, получавших курсы ХТ), в ногах — у 92,0% пациентов ($p = 0,023$). Снижение или выпадение глубоких рефлексов нижних конечностей наблюдали у всех участников исследования, верхних конечностей — у 13,6% онкологических больных ($p < 0,05$). Полиневритический тип расстройства чувствительности имел место у 93,2% больных без статистической

Сравнительный анализ показателей электронейромиографии в группах пациентов

Признаки	РМЖ			МКРЛ			Контрольная группа			Критерий Краска-Лауоллиса	Критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони		
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3		p	p_{1-2}	p_{1-3}
Показатели моторного ответа													
Амплитудам D n.suralis, мкВ	19,3	12,7	30,7	16,3	10,8	25,8	10,9	5,4	18,3	0,056	0,406	0,061	0,093
Амплитуда S n.suralis, мкВ	17,8	8,7	26,0	18,8	11,4	36,0	9,4	6,5	14,4	0,038*	0,759	0,093	0,035*
Скорость проведения D n.suralis, м/с	37,1	23,7	75,6	51,6	24,6	67,4	67,6	54,8	83,8	0,007*	0,724	0,084	0,008*
Скорость проведения S n.suralis, м/с	49,7	19,8	75,8	52,0	18,0	70,0	73,9	58,9	81,9	0,014*	0,733	0,090	0,019*
Амплитуда D n.peroneus предплюсна, мВ	0,8	0,4	1,2	1,2	0,4	2,3	4,7	4,1	5,4	0,000*	0,306	0,000*	0,000*
Амплитуда D n.peroneus, головка малоберцовой кости, мВ	0,6	0,4	1,0	0,8	0,4	1,5	4,3	3,2	5,1	0,000*	0,480	0,000*	0,000*
Амплитуда D n.peroneus, подколенная ямка, мВ	0,7	0,5	1,2	1,0	0,6	2,0	4,3	3,1	5,1	0,000*	0,119	0,000*	0,000*
Амплитуда S n.peroneus предплюсна, мВ	1,0	0,8	1,6	2,0	1,0	2,6	4,1	3,2	4,7	0,000*	0,056	0,000*	0,000*
Амплитуда S n.peroneus, головка малоберцовой кости, мВ	1,0	0,6	1,6	1,2	0,8	2,2	3,9	3,2	5,0	0,000*	0,280	0,000*	0,000*
Амплитуда D n.peroneus подколенная ямка, мВ	1,0	0,8	1,6	1,7	1,0	2,3	3,7	3,2	4,6	0,000*	0,050	0,000*	0,000*
Скорость проведения D n.peroneus, головка малоберцовой кости, м/с	50,0	49,0	54,5	48,3	45,9	51,9	48,6	46,2	51,7	0,348	0,215	0,173	0,957
Скорость проведения D n.peroneus подколенная ямка, м/с	51,1	47,4	56,3	55,4	43,6	58,3	57,1	46,7	65,9	0,226	0,750	0,165	0,126
Скорость проведения S n.peroneus, головка малоберцовой кости, м/с	48,8	45,4	53,0	47,4	44,4	52,1	48,7	47,0	51,4	0,569	0,625	0,781	0,268
Скорость проведения S n.peroneus, подколенная ямка, м/с	49,7	46,4	63,0	55,2	46,4	58,3	57,4	50,1	61,5	0,220	0,793	0,233	0,093

Примечание. * — $p < 0,05$ (p — достигнутый уровень значимости)



Онконевральные антитела, обнаруженные в исследуемых сыворотках.

разницы относительно локализации в конечностях ($p > 0,05$). По материалам статистики следует, что у онкологических пациентов данной выборки в основе патологии периферической нервной системы лежит поражение двигательных нервных волокон преимущественно нижних конечностей [17]. В результате применения высоких доз цитостатиков для ХТ рака страдают главным образом чувствительные нервные волокна как верхних, так и нижних конечностей. Это связано с тем, что ХТ является системным процессом с внутривенным способом введения (чаще всего) и равномерно разносится по организму с током крови [13].

По данным ЭНМГ, признаки сенсорно-моторной аксонально-демиелинизирующей полиневропатии [3] зарегистрированы у 73,9% обследуемых пациентов (у 76,5% первичных больных и у 72,4% обследуемых после курсов ХТ) без статистических отличий между группами. При этом аксональная дегенерация лежала в основе поражения двигательных нервных волокон, на что указывает достоверное снижение амплитуды моторного ответа у всех больных РМЖ и МКРЛ ($p < 0,001$). Со стороны чувствительных волокон у онкологических пациентов выявлен исключительно демиелинизирующий процесс, о котором свидетельствует значимое снижение скорости рас-

пространения возбуждения ($p < 0,001$) (см. табл. 2).

Онконевральные антитела выявлены в сыворотке крови у 70,8% пациентов с диагнозом РМЖ, 25,0% больных МКРЛ и в 16,7% образцов здоровых доноров (см. рисунок). Anti-CV2 антитела, ассоциированные с ПНПП и данными локализациями опухоли, достоверно доминировали (58,3%) среди женщин, страдающих РМЖ, по сравнению с больными МКРЛ (4,2%) и здоровыми добровольцами (12,5%) ($p = 0,001$ и $p = 0,004$ соответственно). Обращает на себя внимание тот факт, что у половины тех участников группы сравнения, которые имели антитело-положительные результаты исследования сыворотки крови, обнаружили признаки аксонально-демиелинизирующей полиневропатии по результатам ЭНМГ при отсутствии клинических проявлений заболевания. С помощью традиционных методов визуализации объемных образований не выявили. Говоря о дальнейшем прогнозе таких пациентов, необходимо рекомендовать проходить обследование каждые 6 мес, поскольку злокачественная опухоль в подобных ситуациях обнаруживается в течение 2—4 лет.

Таким образом, проведенное исследование показало, что для больных РМЖ и МКРЛ как при наличии, так и при отсутствии противоопухолевого лечения, характерна сенсорно-моторная аксонально-демиелинизирующая форма полиневропатии. Клинические проявления поражения периферических нервных волокон обнаруживаются минимум за 6 мес до диагностики рака более чем у половины пациентов и характеризуются преимущественно симптомами моторного характера с аксональной дегенерацией нервных волокон нижних конечностей. На фоне лечения цитостатиками достоверно нарастает сенсорный дефицит с демиелинизацией чувствительных волокон, и в патологический процесс вовлекаются периферические нервы верхних конечностей. Дифференциальную диагностику токсической и паранеопластической природы поражения периферической нервной системы в данном случае необходимо основывать на времени возникновения неврологических симптомов и их связи с ХТ. Неурональные антитела, характерные для ассоциированных с ПНПП локализаций злокачественных опухолей (РМЖ и МКРЛ) и обнаруженные в сыворотке крови большинства участников исследования, подтверждают аутоиммунную природу заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов П.В., Шебзухов Ю.В., Недопасов С.А. Онконевральные антитела как инструмент в диагностике злокачественных опухолей и паранеопластических неврологических синдромов. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2007; 2: 6-13.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1998.
3. Команцев В.Н., Заболотных В.А. Методические основы клинической электронейромиографии: Руководство для врачей. СПб.: Лань; 2006.

4. Леонов В.П. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина; 2011.
5. Семенова А.И. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение). Практическая онкология. 2009; 10(3): 168-76.
6. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера; 2004.
7. Albert M.L., Darnell R.B. Paraneoplastic neurological degenerations: keys to tumour immunity. Nature Rev. Cancer. 2004; 4: 36-44.

8. *Antoin J.C., Camdessanche J.P.* Paraneoplastic peripheral neuropathy. *Rev. Neurol.* 2004; 160(2): 188-98.
9. *Dalmau J., Graus F.* Paraneoplastic syndromes of the nervous system. In: *Loeffler J.S.*, ed. *Cancer of the nervous system.* Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1997: 674-700.
10. *De Beukelaar J.W., Sillevs-Smitt P.A.* Managing paraneoplastic neurological disorders. *Oncologist.* 2006; 11: 292-305.
11. *Gregg R.V., Molepo J.M., Monpetit V.J.* Cisplatin neurotoxicity: the relationship between dosage, time and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity. *J. Clin. Oncol.* 1992; 10: 795-803.
12. *Grisold J.E., Drlikec M.* Paraneoplastic neuropathy. *Curr. Opin. Neurol.* 1999; 75: 617-25.
13. *Hausbeer F.H.* Chapter 24: Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. In: *Perry M.C.*, ed. *The chemotherapy source book.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 234-45.
14. *Kawasoe T., Yamamoto Y., Okumura Y., Iwase H.* A case report of . paraneoplastic neurological syndrome associated with occult breast cancer. *Breast Cancer.* 2006; 13(2): 202-4.
15. *Ritzinhtaler T., Verret J.M., Honnorat. J.* Paraneoplastic chorea and behavioral disorders in patients with anti-CV2 /CRMP5 antibodies and two different tumors. *Rev. Neurol. (Paris).* 2010; 166(1): 90-5.
16. *Rojas-Marcos J., Rousseau A., Keime-Guibert F.* spectrum of paraneoplastic neurologic disorders in women with breast and gynecologic cancer. *Medicine.* 2003; 82(3): 216-23.
17. *Rosenfeld M., Posner J.B.* Paraneoplastic syndromes and progressive motor dysfunctions. *Semin. Neurol.* 1993; 13. 291-8.
18. *Rowinsky E.K., Eisenbauer E.A., Cbaudbry V.* Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin. Oncol.* 1993; 20(3): 1-15.
19. *Saijo A., Doi H., Urata T.* Improvement of neurologic symptoms after chemoradiotherapy in a patient with small cell lung cancer associated with paraneoplastic neurologic syndrome. *Nihon Kokjuki Gakkai Zasshi.* 2009; 47(1): 37-41.

