

© ШНАЙДЕР Н.А., КАНТИМИРОВА Е.А., КАНТИМИРОВА Л.В.,
ТРИКМАН О.П., МЕЛЬНИКОВ Г.Я.

УДК 616.833

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКОЙ
ПОЛИНЕЙРОПАТИИ СРЕДИ БОЛЬНЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
В ЗАТО ЖЕЛЕЗНОГОРСК**

Н.А. Шнайдер, Е.А. Кантимирова, Л.В. Кантимирова, О.П. Трикман, Г.Я.

Мельников

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.

Войно-Ясенецкого; кафедра медицинской генетики и клинической
нейрофизиологии ИПО, зав. – д.м.н., проф. Н.А. Шнайдер.

***Резюме.** Онкологические больные с опухолями различных локализаций в 7,5% - 48% случаев страдают паранеопластическими полинейропатиями. В статье представлены результаты амбулаторного скрининга 95 больных с онкологическими заболеваниями в ЗАТО Железногорск, по данным которого частота встречаемости паранеопластической полинейропатии составила 28,4%.*

***Ключевые слова:** паранеопластическая полинейропатия, злокачественные новообразования, частота встречаемости.*

Шнайдер Наталья Алексеевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО КрасГМУ; e-mail: NASchnaider@yandex.ru.

Кантимирова Елена Анатольевна – аспирант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО КрасГМУ; e-mail: kantilea@mail.ru.

Кантимирова Любовь Васильевна – заведующая клинико-экспертного отдела ФГУЗ «КБ №51» г. Железногорск; тел. 8 (39197) 24959.

Поражение периферической нервной системы характерно для злокачественных новообразований различной локализации. В последние годы, по мере расширения возможностей противоопухолевой терапии, паранеопластические осложнения со стороны периферической нервной системы привлекают все большее внимание клиницистов и исследователей ввиду того, что они могут оказывать существенное влияние на выживаемость и качество жизни больных.

Паранеопластическая полинейропатия (ППНП) является частью паранеопластического неврологического синдрома, который включает в себя поражение центральной и периферической нервной системы, нарушение нейро-мышечной передачи, поражение скелетных мышц, и может возникать у больных с онкологическими заболеваниями. ППНП не связана со сдавлением нервов опухолью, метастатическим поражением нервной ткани или побочными эффектами радиотерапии, химиотерапии, метаболическими, сосудистыми или гормональными изменениями, а так же оппортунистическими инфекциями [1,5,7,8,9,11]. Онкологические больные с опухолями различной локализации в 7,5% - 48% случаев страдают ППНП, причем зачастую развитие полинейропатии опережает обнаружение раковой опухоли. Однако, по данным ряда исследований, частота ППНП зависит от локализации онкологического процесса, например: у 30% больных с раком легкого имеются электрофизиологические признаки ППНП [4,6,9,10,11].

В основе патогенеза развития паранеопластического поражения нервной системы лежат иммунологические процессы, которые провоцируются наличием у клеток опухоли и нервной системы перекрестно реагирующих антигенов (онконевральных аутоантител). В последние годы отмечена связь паранеопластических синдромов с определенным типом онконевральных антител к антигенам Hu, CV2 [2,3,12].

Цель настоящего исследования – изучение частоты встречаемости паранеопластической нейропатии среди больных со злокачественными

новообразованиями в ЗАТО Железногорск.

Материалы и методы

Закрытое административно-территориальное образование (ЗАТО) Железногорск входит в структуру Красноярского края и включает в себя г. Железногорск, п. Подгорный, д. Шивера, п. Тартат, п. Новый путь, п. Додоново. На территории ЗАТО проживает 103 тысячи человек, из них 86 тысяч – взрослое население, мужчин – 40 тыс., женщин – 46 тыс. Медицинское обслуживание населения ЗАТО осуществляется ФГУЗ «КБ № 51 ФМБА России» (далее - КБ №51).

На учете у онколога взрослой поликлиники КБ №51 на 2009 г. состоит 2057 человек, из них мужчин – 635 (30,8%), женщин – 1422 (69,2%).

В 2008 году нами проведен аудит данных официальной статистики КБ №51, по результатам которого не было зарегистрировано ни одного случая ППНП за последние три года. Для уточнения реальной частоты встречаемости ППНП в ЗАТО Железногорск нами был проведен амбулаторный скрининг больных с онкологическими заболеваниями на базе взрослой поликлиники КБ №51. Отбор больных осуществлялся методом случайной выборки. Критерии включения: возраст больных от 20 до 80 лет; гистологическое подтверждение злокачественного новообразования; исключение других возможных причин развития полинейропатии. Критерии исключения: возраст моложе 20 и старше 80 лет; доброкачественное новообразование или отсутствие гистологического подтверждения злокачественного новообразования; наличие сопутствующих заболеваний, способных привести к полинейропатии (сахарный диабет, хроническое употребление алкоголя, хроническое действие токсических веществ на периферическую нервную систему и др.).

Обследовано 95 больных онкологическими заболеваниями, из них: со злокачественными образованиями молочной железы – 26 (27,4%), легких – 15 (15,8%), кишечника – 17 (17,9%), желудка – 9 (9,5%), почек – 8 (8,4 %), предстательной железы – 7 (7,4%), кожи – 4 (4,2%), мочевого пузыря – 2

(2,1%), матки – 1 (1,1%), эндокринной системы – 1 (1,1%), лимфатической системы – 1 (1,1%), ЦНС – 1 (1,1%), липосаркома - 1 (1,1%), печени – 1 (1,1%), поджелудочной железы – 1 (1,1%).

Возраст больных варьировал от 33 до 79 лет, средний возраст составил $62,7 \pm 9,6$ [95% ДИ: 57-70] лет, мода – 62 года. Распределение по полу и возрасту было следующим: женщины – 58 (61%) человек, средний возраст – $61,56 \pm 10,29$ [95% ДИ: 56-70] лет, мода – 61,5 лет; мужчины – 37 (39%), средний возраст $64,48 \pm 8,2$ [95% ДИ: 60-71] лет, мода – 67 лет. Статистически значимых различий по возрасту у мужчин и женщин не отмечено ($p=0,14$) (рис. 1, 2).

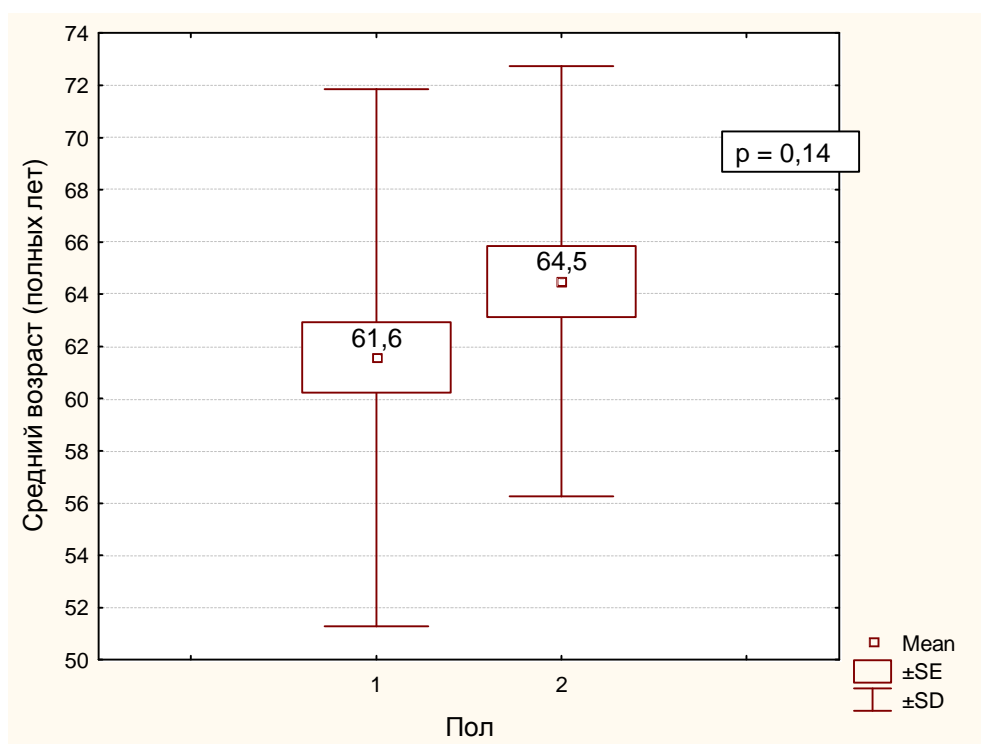


Рис. 1. Средний возраст наблюдаемых больных со злокачественными новообразованиями в зависимости от пола ($n = 95$): 1 – женщины; 2 – мужчины.

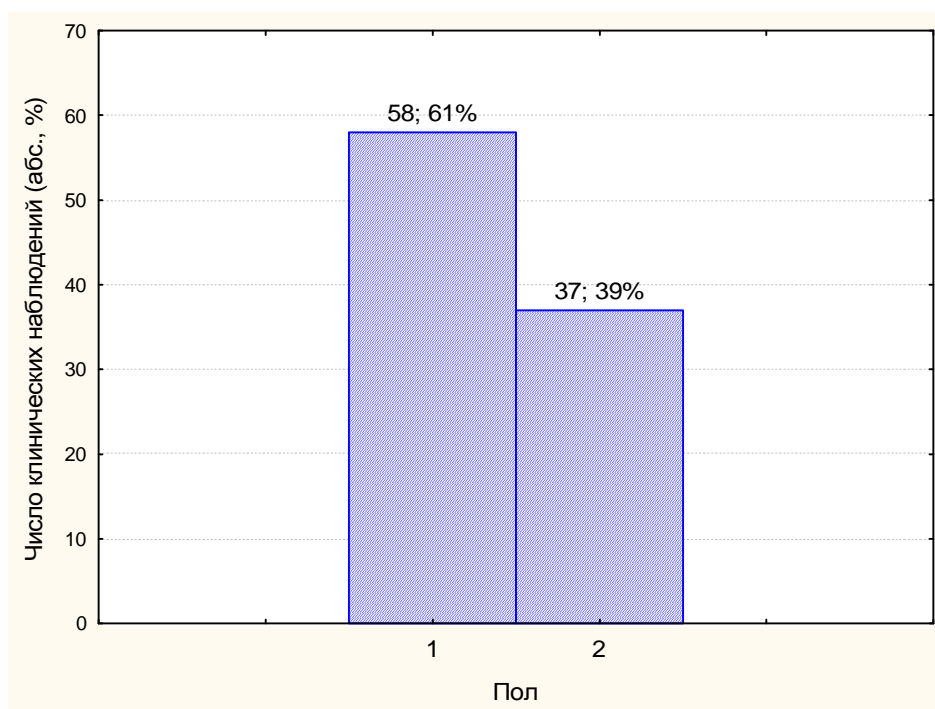


Рис. 2. Распределение наблюдаемых больных злокачественными новообразованиями по полу (n = 95): 1 – женщины; 2 – мужчины.

Диагностика ППНП проводилась с использованием комплексного неврологического обследования, включающего полимодальное исследование поверхностных и глубоких видов чувствительности на дистальных и проксимальных отделах верхних и нижних конечностей. Тактильную чувствительность исследовали при помощи монофиламента Thio-Feel 10 г (Viatrix, GmbH, Германия), температурную чувствительность – при помощи тип-терма (Viatrix, GmbH, Германия), вибрационную чувствительность – с помощью неградуированного камертона 128 Гц. Полученные данные сравнивались с нормограммной кривой, отражающей изменение порога вибрационной чувствительности в зависимости от возраста обследуемого. Результаты исследования регистрировались в амбулаторной карте больного и вносились в карту наблюдения, разработанную нами в соответствии с целью и задачами настоящего исследования.

Обработка полученных данных проводилась с использованием прикладного пакета статистических программ, рекомендованного для статистического анализа биомедицинских данных – STATISTICA v. 6.0

(StatSoft, USA). Описательная статистика для количественных признаков представлена в виде среднего и среднеквадратического отклонения, 95% доверительного интервала и моды, для качественных признаков в виде процентной доли и ее ошибки ($P \pm m$). Оценка достоверности статистических различий проводилась при нормальном распределении признака с помощью критерия Стьюдента, при ненормальном распределении признака применялся критерий Манна-Уитни для независимых выборок и Вилкоксона для зависимых выборок. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате амбулаторного скрининга больных со злокачественными новообразованиями ППНП была диагностирована у 27 больных (в 28,4% случаев), причем диагноз был установлен впервые нами в 100% случаев.

Дебют симптомов варьировал от 51 до 79 лет, средний возраст дебюта составил $64,7 \pm 8,7$ [95% ДИ: 56-73] лет, мода – 67 лет. Возраст больных на момент постановки диагноза ППНП варьировался от 51 до 79 лет, средний возраст составил $65,7 \pm 8,9$ [95% ДИ: 57-74] лет, мода – 67 лет. Таким образом, среднее время от момента появления первых симптомов ППНП до постановки клинического диагноза составило $14,8 \pm 9,7$ [95% ДИ: 10-12] месяцев.

Характер паранеопластического поражения периферической нервной системы: симметричное – 17 (62,9%) случаев, асимметричное – 10 (37,1%). ППНП верхних конечностей диагностирована у 2 (7,4%) больных, нижних конечностей – у 9 (33,3%), верхних и нижних конечностей – у 16 (59,3%) больных.

Распределение по типу ППНП было следующим: сенсорная ППНП – 3 (11,1%), вегето-сенсорная – 14 (51,9%), вегето-сенсо-моторная – 7 (25,9%), сенсо-моторная – 3 (11,1 %) случая.

Следовательно, в исследуемой выборке преобладала вегето-сенсорная нейропатия, что объясняется влиянием перекрестных онконевральных антител на миелиновую оболочку периферических нервов [2,3,12].

Распределение клинических наблюдений в зависимости от степени тяжести ППНП представлено в табл. 1, где показано, что легкая степень тяжести была выявлена в 17 (62,9%) случаях, средняя степень – в 10 (37,1%) случаях.

Таблица 1

Распределение клинических случаев в зависимости от степени тяжести паранеопластической нейропатии (P±n)

Тип ППНП	Легкая степень (абс., %) $n_1 = 17$	Средняя степень (абс., %) $n_2 = 10$
Сенсорная	2 (11,8% ± 7,8%)	1 (10% ± 9,5%)
Вегето-сенсорная	10 (58,8% ± 11,9%)	4 (40% ± 15,5%)
Вегето-сенсо- моторная	4 (23,5% ± 10,3%)	3 (30% ± 14,5%)
Сенсо-моторная	1 (5,9% ± 5,7%)	2 (20% ± 12,6%)

Статистически значимых отличий степени тяжести от типа ППНП по критерию хи-квадрат не выявлено ($p=0,64$).

Таким образом, в исследуемой выборке преобладала легкая степень тяжести ППНП, что может быть объяснено относительно небольшой

длительностью основного заболевания (14,8 месяцев от момента дебюта симптомов до постановки клинического диагноза).

Распределение диагностированной ППНП среди обследованных больных было следующим: 8 (29,6%) случаев выявлено при раке молочной железы, по 4 (14,8%) случая – при злокачественных новообразованиях легких, кишечника и предстательной железы, по 3 (11,1%) случая – при раке почек и желудка, 1 (3,7%) случай у больной с липосаркомой.

Таким образом, ППНП чаще встречалась при раке предстательной железы (57,1%), раке почки (37,5%), раке желудка (33,3%), раке молочной железы (30%), раке легких (26,6%), раке кишечника (23,5%).

В целом, частота встречаемости ППНП в ЗАТО Железногорск сопоставима с доступными литературными данными [10,11].

Резюмируя, следует отметить, что искажение данных официальной медицинской статистики по частоте встречаемости и распространенности ППНП в ЗАТО Железногорск, в первую очередь, обусловлено низкой настороженностью врачей первичного звена здравоохранения КБ №51 при диагностике паранеопластического синдрома.

Таким образом, частота встречаемости ППНП среди больных злокачественными новообразованиями в ЗАТО Железногорск составила 28,4%. ППНП была впервые диагностирована нами в 100% случаев во время проведенного амбулаторного скрининга. Необходима разработка и проведение плана корректирующих мероприятий по своевременной диагностике и профилактике ППНП в ЗАТО Железногорск на уровне первичного звена здравоохранения.

**FREQUENCY OF PARANEOPLASTIC POLYNEUROPATHY IN
PATIENTS WITH ONCOLOGICAL DISEASES IN THE
ZHELEZNOGORSK CLOSED TOWN**

N.A. Shnayder, E.A. Kantimirova, L.V. Kantimirova, O.P. Trikman. G.Y.

Melnikov

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky

Abstract. Oncological patients with different tumor localization in 7.5 – 48% have paraneoplastic polyneuropathy. The paper presents data on 95 patients with oncological diseases from out-patient department in Zheleznogorsk. The frequency of paraneoplastic polyneuropathy was 28.4%.

Key words: paraneoplastic polyneuropathy, cancer neoplasms, frequency.

Литература

1. Алексеева О.П., Михайлова З.Д. Паранеопластические синдромы в клинике внутренних болезней. – Н. Новгород: НГМА. – 2008. – 112 с.
2. Белоусов П.В., Шебзухов Ю.В., Недоспасов С.А. и др. Онконевральные антитела как инструмент в диагностике злокачественных опухолей и паранеопластических неврологических синдромов // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2007. – №. 2. – С. 6-13.
3. Беляков К.М., Алясова А.В., Густов А.В. Особенности течения паранеопластических полиневропатий у больных раком молочной железы // Тез. докл. науч.-практич. X конф. «Нейроиммунология». – 2001. – Т. 2. – С. 49.
4. Гусев Е.И., Бурд Г.С., Никифоров А.С. Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни. – М: Медицина. – 1999. – 880 с.
5. Дворецкий Л.И. Паранеопластические синдромы // Консилиум медикум. – 2003. – Т. 3, № 3. – С. 12-18.
6. Левин О.С. Полиневропатии – М.: Мед. информ. агенство, 2006. – 496 с.
7. Стефанссон К., Арнасон Б. Неврологические проявления системных неоплазий. Внутренние болезни / под ред. Т.Р. Харрисона. – М.: Медицина, 1997. – С. 569-576.
8. Шакирова И.Н. Паранеопластические синдромы // Журн. невро. и психиатрии им. Корсакова. – 1999. – № 10. – С. 55-62.
9. De Beukelaar J. W., SilleviusSmitt P. A. Managing paraneoplastic neurological disorders // The oncologist. – 2006. – Vol. 11. – P. 292-305.
10. Forman A. D. Peripheral neuropathy and cancer // Current oncology reports. – 2004. – Vol. 6, № 1. – P. 20-25.
11. Grisold W., Drlicek M. Paraneoplastic neuropathy // Curr. Opin. Neurol. – 1999. – Vol. 12, № 5. – P. 617-625.

12. Vurgese Th., Bahl S., Mapkar O. A study of paraneoplastic syndrome patterns in patients with bronchogenic carcinoma // Bahrain medical bulletin. - 2005. – Vol. 27, № 4. – P. 34-39.