

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКОГО НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Н.А. Шнайдер, Ю.А. Дыхно, В.В. Ежикова

*ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
e-mail: NASchnaider@yandex.ru*

Представлен обзор отечественной и зарубежной специализированной медицинской литературы, посвященной вопросу патогенеза и клинической симптоматики паранеопластического неврологического синдрома (ПНС), ассоциированного со злокачественными опухолями у человека. Показана клиническая гетерогенность ПНС, включая поражение центральной, вегетативной и периферической нервной систем. Наиболее изученными являются паранеопластический энцефаломиелит, паранеопластическая мозжечковая дегенерация, паранеопластическая ретинопатия, синдром обоклонус-миоклонус, синдром «ригидного» человека, паранеопластическая подострая сенсорная нейропатия, миастенический синдром Ламберта-Итона, паранеопластический миозит. Понимание аутоиммунного патогенеза ПНС позволяет разработать эффективную иммуно-моделирующую противоопухолевую терапию, значительно улучшающую качество жизни больных с онкопатологией.

Ключевые слова: паранеопластический неврологический синдром, патогенез, клиническая гетерогенность, диагностика, антионконевральные антитела.

CLINICAL HETEROGENEITY OF PARANEOPLASTIC NEUROLOGICAL SYNDROME

*N.A. Shnyder, Yu.A. Dykhno, V.V. Ezhikova
Krasnoyarsk State Medical University named after V.F. Vojno-Yasentsky, Krasnoyarsk,
1, Partizan Zheleznyak str., 660022-Krasnoyarsk,
e-mail: NASchnaider@yandex.ru*

The article presents the review of domestic and foreign specialized medical literature devoted to the pathogenesis and symptoms of PNS associated with malignant neoplasms of people. The article shows the clinical heterogeneity of PNS including affection of central vegetative and peripheral nervous systems. The most studied are paraneoplastic encephalomyelitis paraneoplastic cerebellar degeneration, paraneoplastic retinopathies, opsoclonus-myoclonus syndrome, stiff-person syndrome, paraneoplastic subacute sensory neuropathy, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, paraneoplastic myositis. The understanding of autoimmune pathogenesis of PNS enables to work out effective immunomodulatory cancer therapy considerably improving the life quality of patients.

Key words: paraneoplastic neurological syndrome, pathogenesis, clinical heterogeneity, diagnostics, antionconeural antibodies.

Паранеопластический неврологический синдром (ПНС) представляет обширную группу неврологических нарушений, развивающихся как на доклинической, так и на клинической стадиях опухолевого процесса. В 1949 г. Guichard и Vignon использовали термин «паранеопластический» в обсуждении дифференциального диагноза у пациентов с многочисленными черепными и корешковыми нейропатиями, вызванными метастазами опухоли матки. Впоследствии Guichard et al. тщательно изучили анамнез и результаты обследований больных,

подозрительных в отношении ПНС, при аутопсии которых в спинном мозге и нервных корешках опухолевых клеток не было обнаружено. Тогда авторы предложили применять термин «паранеопластический» вместо «неопластический», чтобы тем самым выделить особую нозологическую форму полинейропатий. Этот термин был позднее внедрен в клиническую практику для описания неврологических осложнений, которые не могли быть присущи таким механизмам, как прямая инвазия опухоли или инфекция нервной системы, коагулопатия или

побочные эффекты противоопухолевой терапии. Поэтому любой симптом неясной причины, но связанный с наличием опухоли, считался паранеопластическим [13]. Впервые ПНС был описан Джеромом Познером в 1995 г. Он включает поражение центральной и периферической нервной системы, нарушение нейромышечной передачи, поражение скелетных мышц и развивается у больных со злокачественными онкологическими заболеваниями [4]. У большинства пациентов неврологические расстройства развиваются до клинических проявлений рака и могут быть выявлены при обращении пациента к неврологу, который может идентифицировать неврологические расстройства как паранеопластические. Наиболее распространенными проявлениями ПНС являются: миастенический синдром Ламберта-Итона, подострая мозжечковая дегенерация, лимбический энцефалит, синдром опсоклонус-миоклонус, ретинопатия (паранеопластическая ретинопатия и меланомассоциированная ретинопатия), синдром «ригидного человека», вегетативная нейропатия с хронической желудочно-кишечной псевдообструкцией, сенсорная нейропатия, паранеопластический энцефаломиелит и дерматомиозит [22, 30].

В основе развития паранеопластического поражения нервной системы лежат иммуноло-

гические процессы, которые провоцируются наличием у клеток опухоли и нервной системы перекрестно реагирующих антигенов (онконевральных аутоантител) [4, 35, 47]. За последние 20 лет факт, что многие паранеопластические неврологические нарушения связаны с определенными группами антинейрональных антител, получил подтверждение во многих зарубежных исследованиях [13, 23, 52]. Следует отметить, что недавно определенные международные клинические критерии паранеопластических синдромов облегчают постановку диагноза ПНС (табл. 1) [4, 20]. Детектируемые в сыворотке крови пациентов с ПНС антионконевральные антитела не только являются ключевыми маркерами в диагностике ПНС и ассоциированных с ним опухолей, но также обладают значительным потенциалом для серологической диагностики и прогнозирования онкологических заболеваний в целом, побуждающим онкологов и неврологов к тщательному обследованию и динамическому диспансерному наблюдению за такими пациентами [1].

Некоторые исследователи предполагают, что приблизительно у 1 % больных раком развивается ПНС, однако в настоящее время нет достаточных данных, поддерживающих столь низкую распространенность этого заболевания [14, 22, 40]. ПНС может быть следствием нарушения

Таблица 1

Критерии диагностики паранеопластического синдрома [4, 20]

Достоверный диагноз ПНС
1. Классический синдром (подострая сенсорная нейропатия, хроническая вегетативная нейропатия с желудочно-кишечной псевдообструкцией, поражение ЦНС, нарушение нервно-мышечной передачи и мышц при онкологических заболеваниях) и злокачественное новообразование, проявляющееся в течение 5 лет после диагностики ПНС
2. Неклассический синдром, который регрессирует или существенно улучшается после лечения злокачественного новообразования без сопутствующей иммунотерапии, притом, что для данного синдрома не характерны спонтанные ремиссии
3. Неклассический синдром с любыми онконевральными антителами и злокачественным новообразованием, которое проявляется в течение 5 лет после диагностики паранеопластической нейропатии
4. Неврологический синдром (классический и неклассический) со специфическими онконевральными антителами (к антигенам Hu, Yo, CV2, Ma2, амфифизину) в отсутствие установленного злокачественного новообразования
Вероятный диагноз ПНС
1. Классический синдром в отсутствие онконевральных антител или установленного злокачественного новообразования, но при высоком риске онкологического заболевания
2. Паранеопластический синдром (классический или неклассический) с недостаточно изученными онконевральными антителами (к антигенам Tr, Zic4, mGluR1 и др.) в отсутствие установленного злокачественного новообразования
3. Неклассический синдром в отсутствие онконевральных антител при наличии злокачественного новообразования, установленного в течение 2 лет после диагностики паранеопластической нейропатии

функции на любом уровне нервной системы, включая центральную и/или периферическую нервную системы, а также нервно-мышечные синапсы и мышцы (табл. 2) [4, 22]. Опухоли, обычно вовлекающие в ПНС центральную нервную систему, чаще всего экспрессируют нейро-эндокринные белки (например, мелкоклеточный рак легкого, нейробластома), поражают органы с иммунорегулирующими свойствами (тимомы), содержат зрелую или незрелую нервную ткань (тератомы). Опухоли, которые происходят из клеток, продуцирующих иммуноглобулины (опухоли крови, В-клеточная лимфома), преимущественно вовлекают в ПНС периферическую нервную систему по сравнению с другими типами опухолей. Средняя частота ПНС составляет приблизительно 3–5 % у больных с мелкоклеточным раком легких, 15–20 % – при тимоме и 3–10 % – при опухолях В-клеток и клеток крови. Распространенность ПНС среди других опухолей ниже – 1 % [13].

Диагностика ПНС

Ранняя диагностика ПНС важна, поскольку неврологические симптомы предшествуют развернутой клинике онкозаболевания, они более изнурительны и могут быстро прогрессировать, во многих случаях оставляя людей инвалидами. Серьезность проявлений большинства форм ПНС обусловлена ранней и необратимой деструкцией нервных структур аутоиммунным воспалительным процессом. Своевременная диагностика и лечение опухоли позволяют уменьшить тяжесть неврологических проявле-

ний ПНС. Кроме того, выявление определенных форм ПНС помогает онкологу сосредоточиться на поиске определенного типа опухоли. Приблизительно у 70 % больных с ПНС первым проявлением опухолевого процесса являются неврологические симптомы. В настоящее время убедительно показано, что опухоль при тщательном обследовании больного с привлечением высокотехнологичных методов диагностики будет выявлена в 70–80 % [13].

Из-за общей связи онкогинекологических заболеваний, рака молочной железы и рака легкого с ПНС при выявлении неврологической симптоматики неясной этиологии всем пациентам, особенно группе риска, необходимо проводить маммографию, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, скрининг на онконевральные антитела. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) всего тела помогает выявить опухоли, которые не поддаются детекции с помощью других стандартных методов исследования [11, 29, 45, 52]. Мужчины с симптомами лимбического энцефалита или энцефалита ствола мозга должны быть обследованы на опухоль яичка, а молодые женщины – на овариальную тератому, проявляющуюся как доброкачественная киста. В обоих случаях УЗИ и КТ брюшной полости и органов малого таза необходимы для обнаружения опухолей гонад и забрюшинного пространства. Некоторые опухоли гонад требуют другого подхода. Например, зрелые овариальные терато-

Таблица 2

Паранеопластический неврологический синдром [13, 14]

Уровень поражения	Классический ПНС	Не классический ПНС
Мозг, черепные нервы и сетчатка	Мозжечковая дегенерация, лимбический энцефалит, энцефаломиелит, синдром опсоклонус-миоклонус	Энцефалит ствола мозга, оптический неврит, опухолеассоциированная ретинопатия, связанная с меланомой ретинопатия
Спинальный мозг		Синдром «ригидного человека», миелит, некротическая миелопатия, синдром моторного нейрона
Нервно-мышечные синапсы	Миастенический синдром Ламберта-Итона	Миастения
Периферические нервы или мышцы	Сенсорная нейропатия, хроническая желудочно-кишечная псевдообструкция, дерматомиозит	Чувствительно-двигательная нейропатия, нейропатия и парапротениемия, нейропатия с васкулитом, нейромитония (синдром Исаакса), вегетативная нейропатия, полимиозит, острая некротическая миопатия

мы не могут поглощать флюорорезоксиглюкозу (FDG) и лучше выявляются при помощи КТ, МРТ или УЗИ. Микроскопическая зародышевая клетка тестикулярной опухоли невидима при данных методах исследования. В то же время, учитывая возраст пациентов (обычно моложе 50 лет) и характерное развитие тестикулярных микрокальцинатов, врач-онколог должен направить пациента на расширенное комплексное обследование, включая динамические УЗИ, биопсию или одностороннюю орхэктомию [13].

При диагностике ПНС, когда выраженность классических синдромов не так явна, необходимо учитывать 2 особенности – быстрое развитие симптомов и признаки воспаления в спинно-мозговой жидкости, включающие умеренный лимфоцитарный плеоцитоз, увеличение концентрации белка, высокий уровень IgG и олигоклональных клеток [36]. Для больных с онкологическим процессом нейровизуализация пораженной части нервной системы, в частности при проведении КТ/МРТ, помогает исключить метастазы и выявить у 70 % пациентов паранеопластический лимбический энцефалит. Для пациентов без онкопатологии поиск опухоли обоснован для дифференцировки ПНС во всех случаях. Для пациентов с классическими проявлениями ПНС и положительными результатами тестов на антионконевральные антитела, у которых опухоль не выявлена, рекомендуется повторять онкологическое обследование каждые 6 мес. В основном рак выявляется в течение первых 4 лет, но описаны и редкие случаи, когда ожидаемый тип опухоли обнаруживается много лет спустя [14].

ПНС может диагностироваться и без связанных с ним антионконевральных антител, или титр антител в крови может быть низким, поэтому их наличие или отсутствие не должно, в целом, быть единственным условием для исключения неврологического синдрома как паранеопластического. Кроме того, необходимо рассматривать другие причины неврологических нарушений или комбинацию этиологических факторов (паранеопластического и метаболического, паранеопластического и нейрогенетического и др.). В случае если выявленная опухоль не является гистологическим типом, связанным с определенными антионконевраль-

ными антителами (например, Anti-Yo антитела ассоциированы с раком легкого, а не с раком молочной железы или раком яичников), тогда следует искать вторую опухоль [22].

Также описана группа антионконевральных антител, связанная с неврологическими синдромами при наличии или отсутствии опухоли (табл. 3). Выявление этих антител важно по двум причинам. Во-первых, в случае детекции антител в крови или ликворе это настораживает врача в отношении проведения онкопоиска. Во-вторых, большинство этих антител, вырабатываемых против ионных каналов и рецепторов, расположенных на поверхности клеток, являются прямопатогенными. Нарушения, связанные с этими антителами, восприимчивы к иммунотерапии, направленной на уменьшение титров антител. Однако эти антитела необязательно связаны с опухолью и не должны рассматриваться как маркеры ПНС [14].

Для большинства ПНС характерны клинические особенности, которые в надлежащем контексте должны повысить настороженность невролога в плане исключения паранеопластического происхождения заболевания.

Клинические формы ПНС

Паранеопластический энцефаломиелит.

В эту группу объединены лимбический, стволовой энцефалиты и миелопатия, являющиеся результатом нейрональной дегенерации и воспалительных изменений в лимбических и стволовых структурах головного мозга, спинном мозге и его корешках. Частота встречаемости составляет 3 случая на 1000 больных раком [17]. Паранеопластический энцефаломиелит может быть представлен множеством клинических симптомов: спутанностью сознания, расстройством памяти, деменцией, эпилептическими припадками, изменением личности (лимбический энцефалит), подострыми мозжечковыми расстройствами и вегетативными дисфункциями. МРТ головного мозга у этих больных может быть без особенностей, но при применении высокопольной МРТ (1,5 Тесла и выше) или методик контрастирования можно выявить атрофию височной доли или изменения в височных долях на T2-взвешанных изображениях [2, 40]. Связанные с данным синдромом антитела (ANNA-I/anti-Hu) реагируют с нейрональным ядерным

антигеном, который принадлежит к семейству РНК-связанных белков и присутствует в более высоких концентрациях в ликворе, чем в сыво-

ротке крови. Идентификация anti-Hu антител (иммуногистохимия и вестерн-блоттинг) при концентрации, превышающей 1/500 в сыворотке

Таблица 3

Антионконевральные антитела, паранеопластический неврологический синдром и ассоциированные опухоли [1, 13]

Антионконевральные антитела	Ассоциированные формы ПНС	Ассоциированные опухоли
Хорошо охарактеризованные онконевральные антитела		
Anti-Hu (ANNA-1)	Паранеопластический энцефаломиелит, включая стволовой и лимбический энцефалиты; паранеопластическая мозжечковая дегенерация, миелит; паранеопластическая сенсорная нейропатия; вегетативная нейропатия	Мелкоклеточный рак легкого, рак простаты, нейробластома, рак мочевого пузыря, мелкоклеточная карцинома двенадцатиперстной кишки, рак желчного пузыря, карциноид, тимомы
Anti-Yo (PCA-1)	Паранеопластическая мозжечковая дегенерация	Рак яичников, рак молочной железы, карциноид
Anti-Ri (ANNA-2)	Паранеопластическая мозжечковая дегенерация, стволовой энцефалит, синдром опсоклонус-миоклонус	Рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, онкогинекологические заболевания, рак мочевого пузыря
Anti-CV2/CRMP5	Паранеопластический энцефаломиелит, паранеопластическая мозжечковая дегенерация, хорея, увеит, зрительный неврит, периферическая нейропатия	Мелкоклеточный рак легкого, тимомы
Anti-Ma2 (Ta)	Лимбический энцефалит, гипоталамический энцефалит, стволовой энцефалит, паранеопластическая мозжечковая дегенерация (редко)	Герминогенный рак яичка, немелкоклеточный рак легкого и другие солидные опухоли
Anti-amphiphysin	Синдром «ригидного человека», паранеопластический энцефаломиелит, лимбический энцефалит, миелопатия	Мелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы
Частично охарактеризованные онконевральные антитела		
Anti-Tr mGluR1	Паранеопластическая мозжечковая дегенерация	Лимфогранулематоз
Anti-Zic 4	Паранеопластическая мозжечковая дегенерация	Мелкоклеточный рак легкого
ANNA3 PCA2	Различные паранеопластические дисфункции ЦНС	Мелкоклеточный рак легкого
Антитела, которые встречаются с или без связи с опухолью.		
Anti-NR1/NR2 или NMDA рецептор	Характерный энцефалит	Тератома яичников
Anti-VGKC	Лимбический энцефалит, нейромитония (синдром Исаакса)	Тимомы, мелкоклеточный рак легкого
Anti-VGCC	Миастенический синдром Ламберта-Итона, паранеопластическая мозжечковая дегенерация	Мелкоклеточный рак легкого
Anti-AChR	Миастения (miastenia gravis)	Тимомы
Anti-nAChR	Подострая пандисавтономия	Мелкоклеточный рак легкого
Anti-GAD	Синдром «ригидного человека», паранеопластическая мозжечковая дегенерация, лимбический энцефалит	Тимомы

Примечание: Anti-VGKC – потенциал-зависимый калиевый канал; Anti-VGCC – потенциал-зависимый кальциевый канал; AChR – ацетилхолиновый рецептор; nAChR – нейронный ацетилхолиновый рецептор; GAD – глутаматдекарбоксилаза.

крови, высокоспецифична для ПНС. Примерно у 80 % больных в дальнейшем выявляется мелкоклеточный рак легкого [17, 33, 46, 51]. Пациенты среднего возраста без гендерных различий подвержены развитию ПНС в равной степени, хотя те, у кого выше титр anti-Hu антител, чаще являются женщинами. Следует отметить, что anti-Hu антитела могут присутствовать в низких титрах у больных с мелкоклеточным раком легкого без развития паранеопластического энцефаломиелита. Кроме мелкоклеточного рака легкого, энцефаломиелит описан при раке молочной железы, онкогинекологических заболеваниях, онкопатологии желудочно-кишечного тракта, лимфогранулематозе, тимоме [16, 25, 34, 38, 49]. По данным зарубежных исследователей, у больных с положительной реакцией на анти-онкогинекологические антитела прогноз лучше, чем с неидентифицированными антителами [17].

Паранеопластическая мозжечковая дегенерация – форма ПНС наиболее часто встречается при мелкоклеточном раке легкого, онкогинекологических заболеваниях, раке молочной железы и лимфогранулематозе [10, 19, 28]. Неврологическому дефициту предшествуют продромальные симптомы, такие как головокружение, тошнота, рвота, которые нужно дифференцировать с периферическим вестибулярным процессом. Эти симптомы сопровождаются неустойчивой походкой, которая при дальнейшем наблюдении быстро переходит в динамическую мозжечковую атаку с диплопией (двоением в глазах), дизартрией (нарушением речи) и орофарингеальной дисфагией (расстройством глотания). У некоторых пациентов присоединяются расплывчатость зрения, осциллопия (искры, зигзаги в поле зрения) и приходящий опсоклонус. Часто пациенты инвалидируются. МРТ головного мозга позволяет визуализировать умеренно выраженную мозжечковую атрофию лишь на поздних стадиях развития патологического процесса [2, 13, 15, 17, 42].

У таких пациентов в сыворотке крови или в ликворе выявляются PCA-1/anti-Yo антитела (чаще у женщин среднего возраста с раком яичников или молочной железы) [12, 24, 38]. ANNA – 1/anti-Hu антитела могут быть ассоциированы с мозжечковой дегенерацией

изолированно или совместно с паранеопластическим энцефаломиелитом, что характерно для рака легкого. Anti-Tr и anti-mGluR1 антитела описаны у мужчин молодого возраста с лимфогранулематозом [13, 15, 42].

Паранеопластическая ретинопатия – редкое паранеопластическое состояние, вызванное воспалительной инфильтрацией как в фоторецепторных клетках, так и в клетках ганглиев [17]. У пациентов развивается острая или подострая, часто монокулярная, потеря зрения, которая, прогрессируя, может поражать оба глаза в течение нескольких дней или недель. Начальные симптомы включают светобоязнь, ослепление ярким светом, нарушение цветового зрения и кольцообразную скотому [14]. Чаще встречается при мелкоклеточном раке легкого, но описаны случаи, связанные с онкогинекологическими заболеваниями и раком молочной железы [19, 38]. Меланома-ассоциированная ретинопатия впервые была описана у больных с метастазами меланомы кожи, когда острая потеря зрения развилась через несколько месяцев после постановки онкологического диагноза. Зрительный неврит может встречаться в контексте с паранеопластическим энцефаломиелитом и может быть первым симптомом этого нарушения. В сыворотке крови и/или ликворе обычно выявляют CV2/CRMP5 антитела, которые в большинстве случаев ассоциированы с мелкоклеточным раком легкого [43].

Синдром опсоклонус-миоклонус – проявляется быстрыми, несимметричными, произвольными и неритмичными движениями глаз в горизонтальном и вертикальном направлениях [14]. Микроскопически выявляются периваскулярные воспалительные изменения, потеря клеток Пуркинье и нарушения в зубчатых ядрах мозжечка [17]. У взрослых опсоклонус часто ассоциируется с миоклонусом головы, туловища и конечностей в виде быстрых и произвольных судорог отдельных групп скелетных мышц. У большинства пациентов выявляется мелкоклеточный рак легкого, хотя найдены описания клинических случаев развития опсоклонус-миоклонуса и при других видах онкопатологии [9, 40]. Обычно у женщин с онкогинекологическими заболеваниями или раком молочной железы развивается опсоклонус-миоклонус с

атаксией и наличием ANNA-2/anti-Ri антител в сыворотке крови или ликворе [19, 38]. Дети с опсоклонус-миоклонус синдромом не накапливают ANNA-2/anti-Ri антитела, обычно у них находят нейробластому [17, 26].

Синдром «ригидного человека» – характеризуется флюктуирующей ригидностью аксиальной мускулатуры со спазмами, вызванной аутоиммунной реакцией на глутаматдегидрогеназу. У больных с опухолью молочной железы могут быть выявлены антионконевральные антитела против амфифезина (с или без антител к глутаматдегидрогеназе) [17, 19, 38]. Антитела, направленные против гефирина – цитозольного постсинаптического белка тормозящих синапсов, – впервые обнаружены у больного с синдромом «ригидного человека», ассоциированного со злокачественной опухолью средостения [17].

Паранеопластическая подострая сенсорная нейропатия – самая распространенная клиническая форма ПНС (7 случаев на 1000 больных раком) [17]. При этом поражаются дорсальные спинномозговые ганглии с их инфильтрацией лимфоцитами и макрофагами. В дальнейшем в дорсальных ганглиях остается мало нейронов или они вообще отсутствуют. Вторичная аксональная дегенерация описана в дорсальных нервных корешках и задних столбах спинного мозга. Моторные корешки спинномозговых нервов и мотонейроны в большинстве случаев не повреждены. Этот синдром дебютирует онемением (гипостезией), затем выпадением болевой чувствительности (анестезией) на уровне дистальных отделов конечностей [6, 14]. Когда в патологический процесс вовлекаются сенсорные черепные нервы, может наблюдаться потеря вкуса, онемение лица и потеря слуха [2]. Подострая сенсорная нейропатия обычно прогрессирует в течение нескольких недель или месяцев. У таких пациентов в сыворотке крови очень часто накапливаются anti-Hu антитела. При сенсомоторной нейропатии могут быть выявлены как anti-Hu, так и Anti-CV2 антитела. Данная форма ПНС считается «спутником» мелкоклочного рака легкого, но описана и при раке молочной железы [5, 7, 8, 27, 28, 31, 32, 33, 37, 38, 41].

Миастенический синдром Ламберта-Итона встречается приблизительно в 2 случаях на 1000 больных раком. Проявляется слабо-

стью мышц нижних конечностей, повышенной утомляемостью, затруднениями при ходьбе, вставании со стула или подъеме по лестнице. У некоторых пациентов наблюдается кратковременное увеличение мышечной силы после периода мышечной активности. Примерно в 50 % случаев развиваются признаки вегетативной дисфункции, такие как сухость во рту, импотенция, запор, пониженное потоотделение (ангидроз). Реже встречается слабость дыхательных мышц, вплоть до необходимости применения искусственной вентиляции легких [2, 14, 15, 17, 18]. Примерно в 60 % случаев эти клинические симптомы ассоциированы со злокачественными опухолями. Однако в 40 % случаев миастенический синдром Ламберта-Итона встречается как самостоятельное аутоиммунное заболевание. Клинические случаи, когда у больных в сыворотке крови выявляются anti-VGCC антитела, описываются при мелкоклочном раке легкого, реже – при раке простаты и шейки матки, тимоме. Противоопухолевая терапия и терапия, направленная на снижение титра антионконевральных антител (плазмаферез, плазмасорбция), приводят к улучшению состояния больных [22, 23, 39, 44].

Паранеопластический миозит. Показана связь между дерматомиозитом, полимиозитом и раком: в 15 % – полимиозит и в 32 % случаев дерматомиозит имеют паранеопластический характер (в 70 % рак был идентифицирован после диагностики полимиозита, в 58 % опухоль была выявлена после диагностики неврологами дерматомиозита). Рак, ассоциированный с паранеопластическим дерматомиозитом, обычно является раком яичников, легкого, поджелудочной железы, желудка, толстой кишки, прямой кишки и лимфосаркомой; а рак, ассоциированный с паранеопластическим полимиозитом, – с лимфосаркомой, раком легкого и раком мочевого пузыря [17].

Заключение. Причиной развития ПНС является индукция иммунного ответа против антигенов, которые в норме синтезируются в иммунологически привилегированных зонах организма (мозговая ткань, глаза, яички) и не выходят за их пределы. Будучи же продуцируемыми злокачественно трансформированными клетками вне иммунологически привилегиро-

ванных зон, эти компоненты воспринимаются иммунной системой как чужеродные, подлежащие уничтожению, и против таких белков формируется гуморальный аутоиммунный ответ и, возможно, Т-клеточный ответ. В результате иммунной атаки подвергаются и нормальные белки нервной системы, идентичные онко-невральным антигенам, что, в конечном итоге, может приводить к разрушению нейронов и развитию того или иного неврологического синдрома [3]. Наибольшее число исследований последних лет по проблеме ПНС охватывают онкопатологию органов грудной клетки. При этом проблеме ПНС и изучению клинικο-диагностической роли ранней детекции анти-онко-невральных антител в сыворотке крови и/или ликворе уделено особое внимание при мелкоклеточном раке легкого.

В целом, клинические проявления ПНС и положительные результаты тестов на присутствие ассоциированных с ним антионко-невральных антител могут предупреждать онколога и невролога о развитии злокачественной опухоли еще до установления клинического диагноза онкопатологии (на ранних стадиях развития патологического процесса). ПНС характеризуется клиническим полиморфизмом, что должно учитываться при неврологическом дифференциальном диагнозе. Больные с положительными результатами тестов на антионко-невральные антитела должны быть включены в группу высокого риска по онкопатологии с дальнейшим проведением тщательного диагностического скрининга на наличие злокачественной опухоли. С пониманием аутоиммунного патогенеза ПНС эффективное иммуномодулирующее лечение и противоопухолевая терапия могут давать хорошие результаты, значительно улучшающие качество жизни больных [21, 27, 48, 50].

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов П.В., Шебзухов Ю.В., Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Онко-невральные антитела как инструмент в диагностике злокачественных опухолей и паранеопластических неврологических синдромов // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2007. № 2. С. 6–13.
2. Никифоров А.С. Частная неврология: Учебное пособие. М., 2008. С. 654–657.
3. Тюряева И.И. Опухолевые антигены // Цитология. 2008. Т. 50, № 3. С. 189–209.
4. Шнайдер Н.А., Кантимирова Е.А. Паранеопластическая полинейропатия: дефиниция, этиопатогенез, диагностика // Сибирское медицинское обозрение. 2010. Т. 61, № 1. С. 12–16.
5. Altaba R., Abraham J. Paraneoplastic neurologic syndrome associated with occult breast cancer: a case report and review of literature // Breast. J. 2003. Vol. 9 (5). P. 417–419.
6. 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. Vol. 16 (1). P. 71–76.
7. Antoine J.C. Paraneoplastic peripheral neuropathies // Rev. Neurol. 2008. Vol. 164 (12). P. 1068–1072.
8. Antoine J.C., Camdessanche J.P. Paraneoplastic peripheral neuropathies // Rev. Neurol. 2004. Vol. 160 (2). P. 188–198.
9. Bataller L., Rosenfeld M.R., Graus F. et al. Autoantigen diversity in the opsoclonus-myoclonus syndrome // Ann. Neurol. 2003. Vol. 53 (3). P. 347–353.
10. Bataller L., Wade D.F., Graus F. et al. Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer // Neurology. 2004. Vol. 62 (5). P. 778–782.
11. Block M. S., Vassallo R. Lack of FDG uptake in small cell carcinoma associated with ANNA-1 positive paraneoplastic autonomic neuropathy // J. Thorac. Oncol. 2008. Vol. 3 (5). P. 542–544.
12. Bradley W.H., Dottino P.R., Rahaman J. Paraneoplastic cerebellar degeneration in ovarian carcinoma: case report with review of immune modulation // Int. J. Gynecol. Cancer. 2008. Vol. 18 (6). P. 1364–1367.
13. Dalmau J., Rosenfeld M.R. Paraneoplastic syndromes of the CNS // Lancet Neurol. 2008. Vol. 7 (4). P. 327–340.
14. Dalmau J., Rosenfeld M.R. Update on paraneoplastic neurologic disorders // Oncologist. 2010. Vol. 15 (6). P. 603–617.
15. De Beukelaar J.W., Sillevius Smitt P.A. Managing paraneoplastic neurological disorders // Oncologist. 2006. Vol. 11 (3). P. 292–305.
16. Farrugia M.E., Simpson D.J., Kurian K.M. Paraneoplastic limbic encephalitis // Clin. Neurol. Neurosurg. 2005. Vol. 107 (2). P. 128–131.
17. Fong Ch.-Ch. Recent advance in immunological tests in paraneoplastic neurological syndrome // Acta Neurol. Taiwan. 2005. Vol. 14 (1). P. 29–35.
18. Funaguchi N., Ohno Y., Endo J. et al. Paraneoplastic neurological syndrome accompanied by severe central hypoventilation and expression of anti-Hu antibody in a patient with small cell lung cancer // Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. 2008. Vol. 46 (4). P. 314–318.
19. Gatti G., Simsek S., Kurne A. et al. Paraneoplastic neurological disorders in breast cancer // Breast. 2003. Vol. 12 (3). P. 203–207.
20. Graus F., Delattre J.Y., Antoine J.C. et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2004. Vol. 75. P. 1135–1140.
21. Hirano S., Nakajima Y., Morino E. et al. A case of spontaneous regression of small cell lung cancer with progression of paraneoplastic sensory neuropathy // Lung Cancer. 2007. Vol. 58 (2). P. 291–295.
22. Honnorat J., Antoine J.C. Paraneoplastic neurological syndromes // Orphanet J. Rare Dis. 2007. Vol. 2. P. 22.
23. Honnorat J., Cartalat-Carel S., Ricard D. et al. Onconeural antibodies and tumour type determine survival and neurological symptoms in paraneoplastic neurological syndromes with Hu or CV2/CRMP5 antibodies // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2009. Vol. 80 (4). P. 412–416.
24. Kawasoe T., Yamamoto Y., Okumura Y., Iwase H. A case report of paraneoplastic neurological syndrome associated with occult breast cancer // Breast Cancer. 2006. Vol. 13 (2). P. 202–204.
25. Knudsen A., Bredholt G., Storstein A. et al. Antibodies to CRMP3-4 associated with limbic encephalitis and thymoma // Clin. Exp. Immunol. 2007. Vol. 149 (1). P. 16–22.
26. Korfei M., Fuhllhuber V., Schmidt-Woll T. et al. Functional characterisation of autoantibodies from patients with pediatric opsoclonus-myoclonus-syndrome // J. Neuroimmunol. 2005. Vol. 170. P. 150–157.
27. 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. Vol. 41 (1). P. 35–38.
28. *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. Vol. 38 (2). P. 148–152.
29. *Linke R., Schroeder M., Thomas H., Raymond V.* Antibody-positive paraneoplastic neurologic syndromes: value of CT and PET for tumor diagnosis // *Neurology*. 2004. Vol. 63. P. 282–286.
30. *Michalak S., Cofta S., Piatek A. et al.* Onconeural and antineuronal antibodies in patients with neoplastic and non-neoplastic pulmonary pathologies and suspected for paraneoplastic neurological syndrome // *Eur. J. Med. Res.* 2009. Vol. 14 (4). P. 156–161.
31. *Minisini A.M., Pauletto G., Bergonzi P., Fasola G.* Paraneoplastic neurological syndromes and breast cancer. Regression of paraneoplastic neurological sensorimotor neuropathy in a patient with metastatic breast cancer treated with capecitabine: a case study and mini-review of the literature // *Breast Cancer Res. Treat.* 2007. Vol. 105 (2). P. 133–138.
32. *Noto Y., Shiga K., Fujinami J. et al.* Subacute sensory neuropathy associated with squamous cell carcinoma of the lung: a case report // *Rinsho Shinkeigaku*. 2009. Vol. 49 (8). P. 497–500.
33. *Oh S.J., Gurtkin Y., Dropcho E.J. et al.* Anti-Hu antibody neuropathy: a clinical, electrophysiological, and pathological study // *Clin. Neurophysiol.* 2005. Vol. 116 (1). P. 28–34.
34. *Okamoto S., Hirano T., Takahashi Y. et al.* Paraneoplastic limbic encephalitis caused by ovarian teratoma with autoantibodies to glutamate receptor // *Intern. Med.* 2007. Vol. 46 (13). P. 1019–1022.
35. *Palma J.A., Martin-Algarra S.* Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with metastatic malignant melanoma of unknown primary origin // *J. Neurooncol.* 2009. Vol. 94 (2). P. 279–281.
36. *Psimaras D., Carpentier A.F., Rossi C.* Cerebrospinal fluid study in paraneoplastic syndromes // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2010. Vol. 81. P. 42–45.
37. *Ritzenthaler T., Verret J.M., Honnorat J.* Paraneoplastic chorea and behavioral disorders in a patient with anti-CV2/CRMP5 antibodies and two different tumors // *Rev. Neurol. (Paris)*. 2009. Vol. 166 (1). P. 90–95.
38. *Rojas-Marcos I., Rousseau A., Keime-Guibert F. et al.* Spectrum of paraneoplastic neurologic disorders in women with breast and gynecologic cancer // *Medicine*. 2003. Vol. 82 (3). P. 216–223.
39. *Rozsa C., Vincent A., Aranyi Z. et al.* Paraneoplastic chronic demyelinating neuropathy and Lambert-Eaton myasthenic syndrome associated with multiple anti-neural antibodies and small-cell lung cancer // *Ideggyogy Sz.* 2008. Vol. 61 (9–10). P. 325–328.
40. *Sa G., Correia C., Pires M., Lopes G.* Multiple paraneoplastic syndromes occurring in the same patient: clinical, imaging and neuro-pathological documentation // *Acta Med. Port.* 2006. Vol. 19 (6). P. 489–493.
41. *Saijo A., Doi H., Urata T. et al.* Improvement of neurologic symptoms after chemoradiotherapy in a patient with small cell lung cancer associated with paraneoplastic neurologic syndrome // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2009. Vol. 47 (1). P. 37–41.
42. *Shams'ili S., Grefkens J., De Leeuw B. et al.* Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with antineuronal antibodies: analysis of 50 patients // *Brain*. 2003. Vol. 126 (6). P. 1409–1418.
43. *Sheorajpanday R., Slabbynck H., Van De Sompel W. et al.* Small cell lung carcinoma presenting as collapsin response-mediating protein (CRMP)-5 paraneoplastic optic neuropathy // *J. Neuroophthalmol.* 2006. Vol. 26 (3). P. 168–172.
44. *Simonelli M., Banna G.L., Santoro A.* Thymoma associated with myasthenia and autonomic anti-Hu paraneoplastic neuropathy // *Tumori*. 2009. Vol. 95 (2). P. 243–247.
45. *Sioka C., Fotopoulos A., Kyritsis A.P.* Paraneoplastic neurological syndromes and the role of PET imaging // *Oncology*. 2010. Vol. 78 (2). P. 150–156.
46. *Sodhi M., Stoller J.K.* Small cell carcinoma with paraneoplastic polyneuropathy and tumor embolization: a case report and literature review. // *Respiration*. 2009. Vol. 79 (1). P. 77–80.
47. *Tanaka K.* A study on pathomechanisms of paraneoplastic neurological syndrome // *Rinsho Shinkeigaku*. 2001. Vol. 41 (12). P. 1150–1152.
48. *Tashima M., Kamakari K., Ishikawa H. et al.* A case of paraneoplastic syndrome improved following chemoradiotherapy for lung cancer // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2003. Vol. 41 (3). P. 219–222.
49. *Tschernatsch M., Dierkes C., Gerriets T. et al.* Paraneoplastic neurological syndromes in patients with carcinoid // *Eur. J. Neurol.* 2008. Vol. 15 (12). P. 1390–1394.
50. *Vernino S., O'Neill B.P., Marks R.S. et al.* Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders // *Neuro-Oncol.* 2004. Vol. 6 (1). P. 55–62.
51. *Werbrouck B., Meire V., De Bleecker J.L.* Multiple neurological syndromes during Hodgkin lymphoma remission // *Acta Neurol. Belg.* 2005. Vol. 105 (1). P. 48–50.
52. *Younes-Mhenni S., Janier M.F., Cinotti L. et al.* FDG-PET improves tumor detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes // *Brain*. 2004. Vol. 127 (10). P. 2331–2338.

Поступила 1.03.11