

© ШНАЙДЕР Н.А., КАНТИМИРОВА Е.А.

## ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКАЯ ПОЛИНЕЙРОПАТИЯ: ДЕФИНИЦИЯ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА

Н.А. Шнайдер, Е.А. Кантимирова

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов;  
кафедра медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО, зав. – д.м.н., проф. Н.А. Шнайдер.

**Резюме.** В обзоре представлены данные по эпидемиологии, патогенезу, клинической картине, диагностике паранеопластической полинейропатии на основе анализа литературных данных зарубежных и отечественных авторов.

**Ключевые слова:** паранеопластическая полинейропатия, эпидемиология, клиника, диагностика, обзор.

Шнайдер Наталья Алексеевна – д.м.н., проф., зав. кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО КрасГМУ; e-mail: [NASchnaider@yandex.ru](mailto:NASchnaider@yandex.ru), тел. 8(391) 2209871.

Кантимирова Елена Анатольевна – аспирант кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО КрасГМУ; e-mail: [kantilea@mail.ru](mailto:kantilea@mail.ru), тел. 8(391) 2209871.

**Дефиниция.** Поражение периферической нервной системы часто может наблюдаться при злокачественных новообразованиях. В последние годы, по мере расширения возможностей противоопухолевой терапии, осложнения со стороны периферической нервной системы привлекают все большее внимание ввиду того, что они могут оказывать существенное влияние на выживаемость и качество жизни больных.

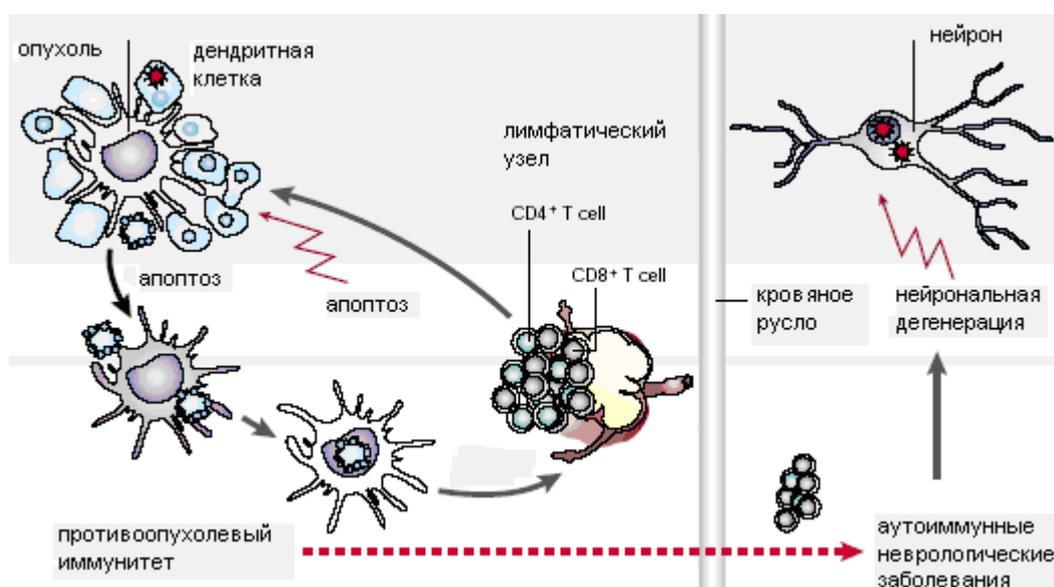
Профессор М. Ауче в 1890 г. первым отметил связь между периферической нейропатией и раком; Д. Дени-Браун в 1948 г. классически описал двух больных с сенсорной нейропатией и легочной карциномой. Концепцию иммунного ответа при раке предложили Л. Томас и Ф. Бурнет в середине 1950-х г.г. Они предположили, что иммунные механизмы воздействуют на опухолевые клетки, вызывая образование противоопухолевых антител, которые, в свою очередь, вызывают повреждение нервных клеток [12,13,15].

Паранеопластическая полинейропатия (ПНП) является частью паранеопластического неврологического синдрома, который включает в себя поражение центральной и периферической нервной системы, нарушение нейромышечной 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, гормональными изменениями или оппортунистическими инфекциями [1,7,9,11,23, 28].

Паранеопластический генез имеют менее 1% полинейропатий. ППНП встречается приблизительно у 5% больных с онкологическими заболеваниями. Наиболее часто ППНП встречается у больных с раком легкого, органов дыхания, яичников. По данным нескольких исследований, примерно у 30% больных с раком легкого имеются электрофизиологические признаки нейропатии [6,8,23,25,28].

*Патогенез.* ППНП изучен недостаточно. Предполагается, что паранеопластическое поражение нервной системы вызывается иммунологическими процессами, которые провоцируются наличием у клеток опухоли и нервной системы перекрестно реагирующих антигенов. В некоторых случаях злокачественные клетки, образовавшиеся из нормальных клеток какой-либо ткани (причем, не нервной), по каким-то причинам начинают синтезировать чужеродные для них белки, которые в норме продуцируются только внутри или на поверхности нервных клеток. В результате синтез подобных нейрональных белков (паранеопластических антигенов) в раковых клетках, локализованных вне нервной системы, вызывает активацию иммунной системы и аутоиммунный ответ, то есть продукцию онконевральных аутоантител против паранеопластических антигенов и, возможно, появление специфических Т-лимфоцитов. Далее антитела и Т-лимфоциты взаимодействуют с теми структурами нервной системы, в которых присутствуют нормальные белки, идентичные паранеопластическим антигенам, и, в конечном счете, это влечет за собой разрушение нейронов и развитие того или иного неврологического синдрома [2,3,10,35]. В последние годы отмечена связь паранеопластических синдромов с определенным типом онконевральных антител к антигенам *Hu*, *CV2*. Схема возникновения иммунного ответа представлена на рис. 1.



*Рис. 1. Схема развития аутоиммунного ответа при опухолях [from Nat. Rev. Cancer, 2004].*

В табл. 1 представлены выявленные антитела, вызывающие ПНП, и типичная локализация опухоли [18,20,24,29,32,33,34,36].

*Таблица 1*

***Антинейрональные антитела, ассоциированные с паранеопластической полинейропатией [36]***

*Клиническая картина.* К наиболее распространенным паранеопластическим синдромам относится комбинированная *сенсомоторная симметричная дистальная нейропатия*. Она составляет до 50% случаев ПНП. Характеризуется общей слабостью, утратой чувствительности и дистальных сухожильных рефлексов. В большинстве случаев проявления болезни сводятся к сегментарной демиелинизации, то есть к разрушению миелинового слоя нервных волокон, однако иногда может произойти и вторичная валлеровская дегенерация нервных волокон (валлеровское перерождение). Клинические проявления не отличимы от таковых при других формах сенсомоторных нейропатий. Чаще всего дистальная полинейропатия сочетается со злокачественными опухолями легкого (овсяноклеточная карцинома), молочной железы, желудка, а также вилочковой железы, реже она сопровождает болезнь Ходжкина и множественную миелому [4,5,14,22].

*Подострая сенсорная нейропатия* описана при раке легкого, реже – при раке молочной железы, пищевода, яичников, почек, лимфогранулематозе. Чаще наблюдается у женщин среднего и пожилого возраста. Средний возраст начала заболевания – около 60 лет. Клиническая симптоматика подострой сенсорной нейропатии характеризуется утратой глубокой чувствительности в течение нескольких недель, хотя в более редких случаях сенсорные нарушения развиваются несколько медленнее. Симптоматика может быть как симметричной, так и асимметричной. Мышечная сила относительно сохранена. Скованность мышц, парестезии, нарушение чувствительности начинаются в дистальных отделах конечностей, а затем распространяются проксимально, причем они наиболее выражены на уровне нижних конечностей. Нарушения и утрата глубокой чувствительности в ногах всегда сопровождаются выраженной сенсорной атаксией. Глубокие сухожильные рефлексы снижаются или полностью утрачиваются. При подострой сенсорной нейропатии часто появляются симптомы, свидетельствующие о дисфункции ЦНС, особенно ствола и коры больших полушарий головного мозга. У большинства больных выявляют лимфоцитоз и увеличение концентрации белка в спинномозговой жидкости [16,21,23,31].

*Подострая моторная нейропатия* характеризуется дегенерацией моторных нейронов передних рогов спинного мозга и, чаще всего, возникает при лимфомах и миелопролиферативных заболеваниях, но возможна и при других

злокачественных новообразованиях. Симптомы характеризуются нарастающим вялым тетрапарезом, хотя отдельные группы мышц вовлечены в патологический процесс в различной степени. Слабость сопровождается быстрым развитием амиотрофий, но фасцикуляции выражены минимально. Течение доброкачественное: фаза прогрессирования через несколько месяцев сменяется относительной стабилизацией [8,31].

*Паранеопластическая вегетативная полинейропатия* может быть как изолированной, так и сочетаться с другими видами ППНП. Клинически проявляется широким спектром вегетативных нарушений: нарушением моторики желудка и кишечника, мочевого пузыря, зрачковой иннервации, ортостатической гипотонией [8,19,31].

*Диагностика.* В 2004 г. F. Graus с соавт. предложил критерии диагностики паранеопластических синдромов (табл. 2) [8,26,27].

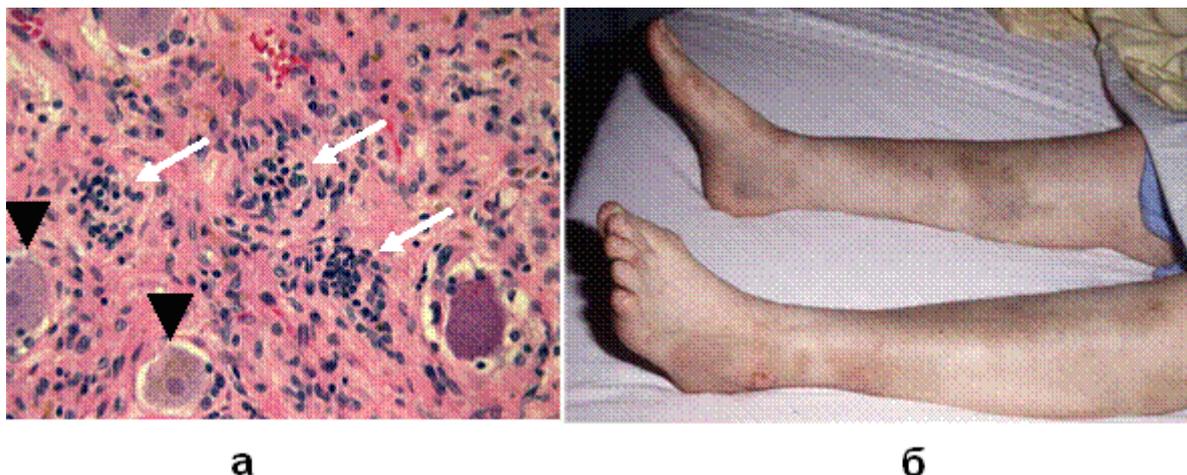
*Таблица 2*

### ***Критерии диагностики паранеопластических синдромов***

Определение онконевральных антител в крови и ЦСЖ используется в зарубежных медицинских клиниках для диагностики ППНП. Это особенно актуально в тех случаях, когда развитие неврологических изменений предшествует диагностике злокачественного новообразования [30,35]. В России данная методика пока не нашла широкого применения в клинической практике, в основном из-за отсутствия необходимых для диагностики реактивов.

Важное диагностическое значение имеет электромиография, при которой выявляют снижение скорости проведения по моторным и/или сенсорным волокнам в зависимости от типа ППНП [16, 17].

При гистологическом исследовании подострой сенсорной нейропатии обнаруживают изменения в спинальных ганглиях задних корешков спинного мозга, которые заключаются в утрате нейронов, реактивной пролиферации клеток-сателлитов и инфильтрации лимфоцитами и макрофагами. Не исключаются также воспалительные клеточные инфильтраты и в других отделах спинного мозга (рис. 2). Данный вид исследования является инвазивным, и используется редко, в основном, в сложных диагностических случаях.



*Рис. 2. Паранеопластическая сенсорная нейропатия [from web-site center for paraneoplastic neurological disorders, 2009].*

*а. Спинальный ганглий; большинство нейронов с признаками дегенерации (указаны белыми стрелками); несколько нейронов сохранены (показаны черными стрелками).*

*б. Изображены ноги больного с паранеопластической полинейропатией, видны множественные подкожные гематомы, которые больная получила при падениях, обусловленных нарушением поверхностных и глубоких видов чувствительности на нижних конечностях, включая сенситивную атаксию.*

Таким образом, в практической работе врача-невролога амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения, а так же консультанта-невролога, осуществляющего консультативную помощь больным онкологических диспансеров, важно выявление паранеопластических полинейропатий на ранних стадиях развития патологического процесса, что позволит своевременно корректировать сенсорные и моторные функции и тем самым улучшить качество жизни больных с онкологическими заболеваниями.

## **PARANEOPLASTIC POLYNEUROPATHY: DEFINITION, ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSTICS**

N.A. Shnayder, E.A. Kantimirova  
Krasnoyarsk State Medical University named after prof. Voino-Yasenetsky

**Abstract.** The review presents literature data on epidemiology, pathogenesis, clinical manifestation, diagnostics of paraneoplastic polyneuropathy through the analysis of papers by .analysis from foreign and Russian authors and

**Key words:** paraneoplastic polyneuropathy, epidemiology, clinical signs, diagnostics, review.



## 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. // Матер. X конф. «Нейроиммунология». – 2001. – Т. 2. – С. 49.
4. Гехт Б.М. Меркулова Д.М. Практические аспекты клиники и лечения полиневропатий // Неврол. журн. – 1997. – № 2. – С. 4-9.
5. Гехт Б.М. Меркулова Д.М., Касаткина Л.Ф. и др. Клиника, диагностика и лечение демиелинизирующих полиневропатий // Неврол. журн. – 1996. – № 1. – С. 12-17.
6. Гусев Е.И., Бурд Г.С., Никифоров А.С. Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни. – М: Медицина. – 1999. – 880 с.
7. Дворецкий Л.И. Паранеопластические синдромы // Консилиум медикум. – 2003. – Т. 3, № 3. – С. 12-18.
8. Левин О.С. Полиневропатии – М.: Мед. информ. агенство, 2006. – 496 с.
9. Стефанссон К., Арнасон Б. Неврологические проявления системных неоплазий. Внутренние болезни / под ред. Т.Р. Харрисона. – М.: Медицина, 1997. – С. 569-576.
10. Филиппов П.П. Паранеопластические антигены и ранняя диагностика рака // Соровский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, № 9. – С. 25-30.
11. Шакирова И.Н. Паранеопластические синдромы // Журн. невро. и психиатрии им. Корсакова. – 1999. - № 10. – С. 55-62.
12. Albert M. L., Darnell R. B. Paraneoplastic neurological degenerations: keys to tumour immunity // Nature reviews cancer. – 2004. – № 4. – P. 36-44.
13. Antoine J. C., Honnorat J. Paraneoplastic peripheral neuropathy due to solid cancers // Rev. Prat. – 2008. – Vol. 58, №17. – P. 1890-1891.
14. Antoine J. C., Honnorat J., Camdessanche J. P. et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. // Ann. Neurol. - 2001. – Vol. 49. – P.214–221.
15. Antoine J. C., Mosnier J. F., Absi L. et al. Carcinoma associated paraneoplastic peripheral neuropathies in patients with and without anti-onconeural antibodies // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. - 1999. – Vol. 67. – P. 7-14.
16. Antoine J.C., Mosnier J.F., Honnorat J. et al Paraneoplastic demyelinating neuropathy, subacute sensory neuropathy, and anti-Hu antibodies: clinicopathological study of an autopsy case // Muscle Nerve – 1998. – Vol. 21, № 7. – P. 850-857.

17. Bataller L., Dalmau J. Paraneoplastic neurologic syndromes : approaches to diagnosis and treatment. // *Semin. Neurol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 214-215.
18. Bechich S., Graus F., Arboix A. et al. Anti-Hu-associated paraneoplastic sensory neuropathy and breast cancer. // *J. Neurol.* – 2000. – Vol. 247, № 7. – P. 552-553.
19. 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.
20. Camdessanche J. Ph., Antoine J. Ch., Honnorat J. et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. // *Brain.* – 2002. – Vol. 125. – P. 166-175.
21. Camdessanche J.P., Jousserand, G., Ferraud, K. et al The pattern and diagnostic criteria of sensory neuronopathy: a case-control study // *Brain.* – 2009. – Vol. 132. – P. 1723-1733.
22. Darnell R.B., Posner J.B. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 1543-1554.
23. De Beukelaar J. W., SilleviusSmitt P. A. Managing paraneoplastic neurological disorders // *The oncologist.* – 2006. – Vol. 11. – P. 292-305.
24. Finster J., Bodenteich A., Drlicek M. Atypical paraneoplastic syndrome associated with anti-Yo antibodies // *Clin. Neuropathol.* – 2003. – Vol. 22. – P. 137-140.
25. Forman A. D. Peripheral neuropathy and cancer // *Current oncology reports.* – 2004. – Vol. 6, № 1. – P. 20-25.
26. 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.
27. Greenlee J.E. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 75. – P. 1090-1090.
28. Grisold W., Drlicek M. Paraneoplastic neuropathy // *Curr. Opin. Neurol.* – 1999. – Vol. 12, № 5. – P. 617-625.
29. Honnorat J., Cartalat-Carel S., Ricard D. et al Onco-neural 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. - P 412-416.
30. Mallecourt C., Delattre J. Y. Paraneoplastic neuropathies // *Presse médicale.* – 2000. – Vol. 29, № 8. – P. 447-452.
31. Nobile-Orazio E., Terenghi F. Other dysimmune neuropathies // *Continuum.* – 2003. – Vol. 9, № 6. – P. 76-86.
32. Stich O., Kleer B., Rauer S. Absence of paraneoplastic antineuronal antibodies in sera of 145 patients with motor neuron disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* – 2007. – Vol. 78. – P. 883-885.
33. Tschernatsch M., Stolz E., Strittmatter M. et al. Antinuclear antibodies define a subgroup of paraneoplastic neuropathies: clinical and immunological data // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 76. – P. 1702-1706.

34. Vernino S., O'Neill B. P., Marks R. S. et al. Immunomodulatory treatment trial for paraneoplastic neurological disorders // *Neuro-oncol.* - 2004. – Vol.6. – P. 55–62.
35. Voltz R. Paraneoplastic neurological syndromes : an update on diagnosis, pathogenesis, and therapy // *Lancet Neurol.* – 2002. – Vol. 1. – P. 294-305.
36. 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.