

СТРУКТУРА И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКОГО НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ОНКОПАТОЛОГИИ ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Н.А. Шнайдер¹, Ю.А. Дыхно¹, В.В. Ежикова^{1,2}

ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздравсоцразвития РФ¹
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»²
660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1,
e-mail: NASHnaider@yandex.ru¹

Представлен обзор литературы, освещающий вопросы эпидемиологии злокачественных опухолей органов грудной клетки и ассоциированного с ними паранеопластического неврологического синдрома (ПНС). Наиболее распространенными проявлениями ПНС при онкопатологии органов грудной клетки являются: миастенический синдром Ламберта–Итона, паранеопластическая мозжечковая дегенерация, паранеопластический энцефаломиелит, синдром опсоклонус-миоклонус, паранеопластическая ретинопатия, синдром «ригидного человека», паранеопластическая подострая сенсорная нейропатия, дерматомиозит, нейромиотония и хроническая желудочно-кишечная псевдообструкция.

Ключевые слова: паранеопластический неврологический синдром, эпидемиология, антионконевральные антитела, опухоли органов грудной клетки.

STRUCTURE AND INCIDENCE OF PARANEOPLASTIC SYNDROME IN THORACIC CANCER

N.A. Shnaider¹, Yu.A. Dykhno¹, V.V. Ezhikova^{1,2}
V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University¹
A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Cancer²
1, Partizan Zheleznyak Street, 660022-Krasnoyarsk, Russia,
e-mail: NASHnaider@yandex.ru¹

The literature review is devoted to the problems of the incidence of thoracic cancer and paraneoplastic syndrome (PNS) associated with thoracic cancer. The most common PNS manifestations in thoracic cancer are: Lambert-Eaton myastenic syndrome, paraneoplastic cerebellar degeneration, paraneoplastic encephalomyelitis, opsoclonus-myoclonus syndrome, paraneoplastic retinopathy, syndrome of rigid man syndrome, paraneoplastic subacute sensory neuropathy, dermatomyositis, neuromyotonia and chronic gastrointestinal pseudoobstruction.

Key words: paraneoplastic neurologic syndrome, epidemiology, antionconeural antibodies, thoracic tumors.

В отличие от многих идентифицированных онкоассоциированных антител, онконевральные антитела являются не эпифеноменом, отражающим повышенную степень некротической/апоптотической гибели опухоли по сравнению с нормальной тканью (и дальнейшую экспозицию сверхэкспрессированных белков иммунокомпетентным клеткам), а высокоспецифичными «свидетелями» эффективного противоопухолевого ответа, и их наличие (даже в отсутствие ассоциированных паранеопластических неврологических синдромов) достоверно коррелирует со стадией онкозаболевания на момент установления диагноза [4].

Одним из способов ранней диагностики опухолей органов грудной клетки может служить

раннее выявление паранеопластического неврологического синдрома (ПНС) и связанных с ним определенных типов антионконевральных антител в сыворотке крови или ликворе больного. Это определяется тем, что неврологические симптомы и антионконевральные антитела могут выявляться задолго до того, как у пациента будет диагностирована злокачественная опухоль. Таким образом, ПНС и онконевральные антитела могут служить сверхнашим диагностическим признаком, побуждающим к тщательному обследованию и динамическому диспансерному наблюдению за такими пациентами [27].

Паранеопластический неврологический синдром включает в себя поражение центральной и

периферической нервной системы, нарушение нейромышечной передачи, поражение скелетных мышц, и развивается у больных со злокачественными онкологическими заболеваниями [13, 27, 28, 34, 38]. Наиболее распространенными проявлениями ПНС при онкопатологии органов грудной клетки являются: миастенический синдром Ламберта–Итона, паранеопластическая мозжечковая дегенерация, паранеопластический энцефаломиелит, синдром опсоклонус-миоклонус, паранеопластическая ретинопатия, синдром «ригидного человека», подострая сенсорная нейропатия, дерматомиозит, паранеопластический периферический синдром гипервозбудимости (нейромиотония, синдром Исаака), хроническая желудочно-кишечная псевдообструкция, генерализованная миастения.

Рак легкого

Злокачественные опухоли легких занимают первое место в структуре онкологических заболеваний. По данным Международного агентства ВОЗ по изучению рака (2007 г.), в мире ежегодно заболевают злокачественными опухолями легких 1,4 млн человек, умирают 921000 человек [25]. Самая высокая заболеваемость раком легкого отмечается среди мужчин (более 60 на 100000 населения) – в США у афроамериканцев и гавайцев. Заболеваемость высока в странах Восточной (Белоруссия, Чехия) и Южной Европы (Варезе, Италия), а также в Китае и Японии. Самые высокие показатели заболеваемости среди женщин (более 35) отмечены в США, у местного населения Гавайских островов и в Шотландии [12].

Рак легкого занимает первое место среди злокачественных опухолей населения России. В течение последних лет ежегодно заболевают около 65000, умирают 62000 человек [12, 25, 26]. Уровень смертности от рака легкого в России в возрасте 25–64 лет – 37,1 на 100000 жителей, в некоторых странах Западной Европы – 16,8. Показатели 5-летней выживаемости при IA стадии достигают 70–80 %, при IB – 40–50 %, при II – 30–40 %, при IIIA – 15–20 %, IIIB – менее 10 %, при IV – менее 1 %. В США общая 5-летняя выживаемость равняется 14 %, в Европе – 9 % [3, 25].

В формировании заболеваемости раком легкого определенную роль играют следующие факторы риска: курение – основная причина рака легкого (85–95 % – у мужчин, 65–80 % – у женщин; «пассивные» курильщики – 3–5 % заболевших);

хронические легочные заболевания (туберкулез, пневмония, бронхит, локализованный пневмофиброз и др.); воздействие асбеста, радона, хрома, никеля, неорганических мышьяк содержащих соединений, бензо(а)пирена; генетическая предрасположенность; эндокринные заболевания [3, 6, 11, 12, 19, 25, 51].

Учитывая высокие показатели заболеваемости и смертности, а также низкую частоту выявляемости рака легкого на ранних стадиях необходимо разрабатывать и внедрять методы его ранней диагностики. Один из таких методов – своевременное выявление ПНС, ассоциированного с раком легкого, и связанных с ним антионконевральных антител. Так, приблизительно у 25 % больных с паранеопластическим энцефаломиелитом развивается дисфункция вегетативной нервной системы. Дыхательные или вегетативные нарушения часто являются причиной смерти данных пациентов. У большинства этих больных диагностируют рак легкого, особенно часто мелкоклеточную карциному легких, и у многих из этих больных выявляют анти-Ну антитела [32].

Симптомы паранеопластического лимбического энцефалита предшествуют развернутой клинике опухолевого процесса в среднем за 3–5 мес и в 40 % случаев обусловлены мелкоклеточным раком легкого. У мужчин старше 40 лет с клиническими проявлениями паранеопластического лимбического энцефалита и с положительными результатами тестов на анти-Ну антитела в 78 % случаев развивается мелкоклеточный рак легкого, а у больных старше 40 лет с отрицательными результатами тестов на анти-Ну антитела может развиваться мелкоклеточный рак легкого, но чаще возникают немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы и тимомы. Мужчины моложе 40 лет с наличием анти-Ма2 антител и с симптомами паранеопластического лимбического энцефалита настораживают в отношении развития у них тестикулярного рака [38, 52].

Подострая сенсорная нейропатия в 70–80 % случаев развивается при мелкоклеточном раке легкого, но может встречаться при раке молочной железы, раке яичников, саркомах и лимфоме Ходжкина. Этот синдром предшествует клиническим проявлениям опухолевого процесса в среднем за 4,5 мес. В 74 % случаев подострая сенсорная нейропатия встречается при паранеопластическом

энцефаломиелите, преобладает в 50–60 % случаев и изолированно встречается в 24 % случаев. Анти-Ну антитела чаще всего ассоциированы с подострой сенсорной нейропатией, их предполагаемая специфичность у больных с подозрением на опухоль составляет 99 %, чувствительность – 82 %. Отсутствие анти-Ну антител не исключает наличие опухолевого процесса [34, 38, 52].

Паранеопластическая мозжечковая дегенерация в 60 % случаев является предвестником мелкоклочного рака легкого. У 23 % больных с паранеопластической мозжечковой атаксией и раком легкого выявляются анти-Ну антитела, а в 40 % случаев могут быть выявлены анти-CV2-, анти-Zic4-, анти-Ma2-, анти-VGCC-антитела [30, 38, 52].

У половины пациентов с миастеническим синдромом Ламберта-Итона развивается мелкоклочный рак легкого, причем в 96 % случаев эта опухоль диагностируется в течение года. Ретроспективное исследование 77 пациентов с миастеническим синдромом Ламберта-Итона показало, что у курящих пациентов с отрицательным антигеном HLA-B8 шанс развития онкозаболевания составил 69 %. С другой стороны, у 24 некурящих пациентов с положительным антигеном HLA-B8 развивался мелкоклочный рак легкого [48, 52, 56]. Недавно были описаны анти-SOX антитела, специфичные для мелкоклочного рака легкого у больных с миастеническим синдромом Ламберта-Итона, которые выявляются в 64 % случаев в сочетании с мелкоклочным раком легкого, а также в 22 % – при мелкоклочном раке легкого без ПНС. Специфичность этого скринингового исследования составляет 95 %, чувствительность – 65 % [49, 52].

Паранеопластический периферический синдром гипервозбудимости развивается в 25 % случаев и может предшествовать выявлению опухоли в среднем на 4 года. В исследовании I.K. Hart et al. в 7 % случаев был выявлен мелкоклочный рак легкого, в 2 % – аденокарцинома легкого [37].

Описано несколько случаев нейропатии зрительного нерва, в том числе развившейся у 77-летней женщины с мелкоклочным раком легкого с положительным результатом тестов на анти-CRMP-5 антитела, проявившейся потерей зрения на оба глаза [45]. Может встречаться увеит и нейропатия зрительного нерва в контексте с

паранеопластическим энцефаломиелитом. У таких пациентов обычно выявляют анти-CV2/CRMP5 антитела и мелкоклочный рак легкого [32].

Рак молочной железы

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости у женщин во всем мире, достигая 23 % от всех новообразований этой популяции [16, 18, 20]. В США этот показатель составляет 29,0 %, во Франции – 28 %, в Швеции – 24,0 %, в Японии – 13,9 %, в Российской Федерации в 2007 г. этот показатель был равен 17,9 % [22]. Самая низкая заболеваемость раком молочной железы регистрируется в странах Африки (Алжир – 10 случаев на 100000 женщин) и Азии (Таиланд – 14,6 на 100000 женщин). Уровень заболеваемости раком молочной железы увеличивается с возрастом, начиная с 40 лет, с пиком в возрасте 60–65 лет [19]. В большинстве азиатских стран (Сингапур, Япония, Таиланд и др.) средний возраст заболевших женщин составляет 45–50 лет [50].

Несовершенство диагностики, недостаточная онкологическая настороженность врачей общей лечебной сети и отсутствие знаний об основных признаках онкологических заболеваний у населения обуславливают тот факт, что примерно у 42 % больных диагностируют рак молочной железы III–IV стадии, а летальность на 1-м году после постановки диагноза достигает 12,4 %. В России в 2007 г. выявляемость РМЖ I–II стадии составила 62 %, доля запущенных форм (III–IV стадия заболевания) – 36,8 %. Общая 5-летняя выживаемость при РМЖ в России составляет 56,3 % [18, 22].

Возникновению рака молочной железы способствует множество факторов. Различают эндогенные факторы, характеризующие функционирование репродуктивной системы организма (менструальная, половая, детородная, лактационная функции; гиперпластические и воспалительные заболевания яичников и матки); эндокринно-метаболические факторы, обусловленные сопутствующими заболеваниями (ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, заболевания печени, гипотиреоз, дисгормональные гиперплазии молочных желез); генетические факторы (носительство BRCA1 или BRCA2 генов). К экзогенным факторам относятся ионизирующее излучение, курение, химические канцерогены, избыточное потребление животных жиров, высококалорийная

диета, алкоголь, травмы, длительный прием (более 8 лет) контрацептивов, которые повышают риск возникновения рака молочной железы на 30–40 % [3, 8, 9, 21–24]. Высокая частота заболеваемости и смертности от рака молочной железы определяют постоянное внимание исследователей к разным аспектам ранней диагностики РМЖ [8].

К паранеопластическим неврологическим нарушениям, чаще всего развивающимся при раке молочной железы, относятся подострая мозжечковая дегенерация, паранеопластическая ретинопатия, опсоклонус-миоклонус синдром, нисходящие моторные нарушения, синдром «ригидного человека» [36]. В исследовании S. Shams'ili et al. показано, что у 36 % больных были выявлены антионконевральные антитела, связанные с паранеопластической мозжечковой дегенерацией, в том числе анти-Ri антитела. При этом у 86 % больных с анти-Ri антителами развивалась паранеопластическая мозжечковая дегенерация. У таких больных в последующем при тщательном диагностическом скрининге был диагностирован рак молочной железы. Выживаемость с момента постановки диагноза у больных с анти-Ri антителами составила больше 69 мес [44].

Группой авторов во главе с I. Rojas-Marcos установлено, что среди женщин, страдающих ПНС, в 53 % случаев был выявлен рак молочной железы, у 47 % – гинекологический рак. У 68 % женщин были положительные результаты тестов на антионконевральные антитела (у 79 % – были выявлены анти-Yo антитела, у 8 % – анти-Hu антитела, у 8 % – анти-Ri антитела, у 5 % – анти-amphiphysin антитела). Мозжечковая атаксия развивалась в 62 % случаях ПНС и была связана с анти-Yo антителами в 88 % случаев. Все анти-Yo антителонегативные женщины страдали раком молочной железы. Нейропатия с преобладанием чувствительных нарушений диагностирована у 18 % женщин, из них у 29 % выявлены анти-Hu антитела и у 12 % – анти-amphiphysin антитела. Другие ПНС, выявленные в данном исследовании, включали опсоклонус-миоклонус синдром (4 % случаев, из них у 3 % – положительные анти-Ri антитела), сенсорная нейропатия выявлена у 4 % женщин, паранеопластический энцефаломиелит (4 % случаев, из них у 3 % – положительные анти-Ri антитела), паранеопластическая ретинопатия (у 2 % женщин), синдром «ригидного человека» – у 1

женщины с положительным результатом тестов на анти-амфифизин антитела и лимбический энцефалит [42]. По данным зарубежных исследователей, у всех больных с лимбическим энцефалитом рак молочной железы развивается в 8 % случаев. У 10 описанных больных с лимбическим энцефалитом средний возраст составил 60 лет, девять из них были женщинами, из них у 7 диагностировали опухоли молочной железы, легкого и тимуса [38, 52].

Лимфома Ходжкина

Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз) – злокачественная опухоль лимфоидной ткани, которая характеризуется присутствием в опухолевом субстрате многоядерных гигантских клеток Рид–Штернберга [25]. Поражение лимфоузлов средостения выявляется у 60–80 % первичных больных с лимфомой Ходжкина, поэтому необходимо тщательное обследование органов грудной клетки [15]. В структуре онкологической заболеваемости лимфома Ходжкина занимает 9–10-е место. Заболеваемость в странах Западной Европы колеблется в пределах от 3 до 6 человек, в среднем – 2,8 на 100000 населения, в России – 2,3 на 100000 человек [3, 7, 25]. Болеют люди любого возраста, но кривая заболеваемости имеет два пика: первый приходится на возраст 15–40 лет, достигая максимума в 15–25 лет; второй – на возраст 50 лет, совпадая с повышением частоты онкологических заболеваний в популяции. Среди заболевших лимфомой Ходжкина мужчины составляют 60–70 %, за исключением нодулярного склероза, который диагностируется в основном у женщин [19]. Географические различия в отношении эпидемиологии лимфомы Ходжкина выражены умеренно. Максимальная заболеваемость зарегистрирована в Сан-Франциско, штате Коннектикут, а также в некоторых регионах Италии. В развивающихся странах несколько чаще наблюдаются случаи заболевания у детей в возрасте 5–9 лет [5]. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость больных с локальными формами лимфомы Ходжкина с наддиафрагмальной локализацией процесса при комплексной терапии составляет около 90 %. При IIIA стадии 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость превышает 80 %, при IIIB – 60 %, при IV стадии после химиолучевого лечения – около 45 % [3]. Вероятность безрецидивной 10-летней выживаемости наиболее высока при I стадии заболевания – 90–95 %, несколько ниже (80–85 %) при II стадии, снижаясь до 70 % – при

III стадии лимфомы Ходжкина, при дальнейшем распространении процесса (IV стадия) не превышает 30–50 % [15].

Главным идентифицированным фактором риска развития лимфомы Ходжкина является хроническое инфицирование вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), которым инфицированы более 90 % населения всего мира [5]. Риск возникновения лимфомы Ходжкина в 3 раза выше у лиц, перенесших инфекционный мононуклеоз [7]. Примерно 60 % случаев лимфомы Ходжкина возникают без видимого участия ВЭБ. Заболеваемость лимфомой Ходжкина повышена среди лиц, страдающих тяжёлыми иммунодефицитами, в частности синдромом приобретённого иммунодефицита, с врождённой недостаточностью иммунной системы, иммунными нарушениями, связанными с пересадкой органов, и т.д. Значительные усилия были предприняты для поиска производственных факторов, ассоциированных с риском лимфомы Ходжкина. Работа на разнообразных химических производствах не сопряжена с увеличением частоты данного заболевания. Отсутствуют достоверные сведения, демонстрирующие роль ионизирующей радиации в этиологии лимфогранулематоза. Наследственная предрасположенность играет незначительную роль [5].

Паранеопластический неврологический синдром, развивающийся при лимфоме Ходжкина, включает подострую мозжечковую дегенерацию, лимбический энцефалит, подострую сенсорную нейропатию, паранеопластический периферический синдром гипервозбудимости [32, 34, 39, 44, 52]. В зарубежной литературе наиболее часто встречаются работы, посвященные паранеопластической мозжечковой дегенерации. В исследовании S. Shams'ili et al. у больных с паранеопластической мозжечковой дегенерацией в 16 % случаев была обнаружена лимфома Ходжкина, причем у 12 % пациентов были положительные результаты тестов на анти-Tr антитела, у 4 % – на анти-mGluR1 антитела. Симптомы паранеопластической мозжечковой дегенерации предшествовали диагнозу лимфомы Ходжкина в среднем на 4,8 мес, медиана выживаемости после проведенной противоопухолевой и иммуносупрессивной терапии превышала 117 мес [44]. Другие формы ПНС, ассоциированные с лимфомой Ходжкина, описаны в единичных случаях. В частности, в литературе описано клиническое наблюдение, когда у больного в период длительной

ремиссии лимфомы Ходжкина развилось несколько неврологических синдромов в рамках нозологии ПНС, в частности синдром «ригидного человека», лимбический энцефалит и демиелинизирующая полинейропатия [55].

Тимома

Тимомы относятся к наиболее частым новообразованиям средостения. Они одинаково часто встречаются у мужчин и женщин, составляя 3–7 % онкологических заболеваний и 10–20 % первичных новообразований средостения. Возраст заболевших варьирует от 40 до 60 лет [2, 10, 14, 17, 47]. По данным Национального института рака США, заболеваемость опухолями тимуса составляет 1–2 случая на 1000000 в общей популяции США. Причем она выше у американцев азиатского и африканского происхождения [33, 35].

Большинство эпидемиологических исследований основаны на мета-анализе описаний клинических случаев и/или различных методов лечения данного заболевания. В ретроспективном обзоре C.S. Baldotto et al. (2010), проанализировавших все доступные публикации, посвященные проблеме тимомы у бразильцев за период с января 1996 г. по декабрь 2007 г., показано, что средний возраст постановки диагноза варьировал от 26 до 78 лет, средний возраст – 57 лет, соотношение мужчины/женщины – 2:3, по классификации ВОЗ преобладали типы тимомы А, В1 и АВ. Распределение по стадиям заболевания по классификации Masaoka: I – 27,9 %, II – 20,9 %, III – 37,2 %, IVA – 9,3 %, IVB – 4,7 %. В 20,4 % случаев был выявлен ПНС. Общая 5-летняя выживаемость при I–II стадиях составила 31,8 %, при III–IV стадиях – 3,9 % [29]. При анализе базы данных NCI SEER всех случаев тимомы и рака тимуса за период с 1973 по 2006 г. показатель общей 5-летней выживаемости был распределен по следующим группам: в I группе (тимомы типа А, АВ, В1) – 85 %; во II группе (тимомы типа В2, В3) – 75 %; в III группе (тимома типа С) – 54 % [43].

По данным российских исследователей, верификация тимомы при I стадии составила 47 %, при II стадии – 23 %, при III стадии – 23 %, при IV стадии – 7 %. Общая выживаемость больных строго коррелировала с типом опухоли. При тимомах А и В1 типов – 10 лет и более живут около 90 % пациентов. При других типах тимомы 5-летняя выживаемость варьирует в пределах 64–68 %.

Данный показатель ухудшается для тимомы типа С, к 6 годам он составляет 32 % [10].

Факторы риска, влияющие на развитие тимом, недостаточно изучены. Есть предположения о влиянии вируса Эпштейна-Барр на развитие данной патологии. Отсутствуют достоверные сведения о влиянии курения, злоупотребления алкоголем, ионизирующего излучения, химических канцерогенов, продуктов питания, генетической предрасположенности. В исследовании, проведенном в Швеции и США, у больных с тимомой повышался риск развития рака простаты, неходжкинской лимфомы, рака кожи и саркомы мягких тканей [33, 35].

Паранеопластические неврологические нарушения, встречающиеся при тимоме, – генерализованная миастения (*miastenia gravis*), лимбический энцефалит, синдром «ригидного человека», паранеопластическая мозжечковая дегенерация, полимиозит, нейромиотония, желудочно-кишечная псевдообструкция [27, 35, 53]. В большинстве случаев опухоли тимуса сопровождаются выраженным аутоиммунным ответом. Среди характерных аутоиммунных синдромов наиболее часто встречается генерализованная миастения – 30–50 %. У больных миастенией тимомы обнаруживаются приблизительно в 15–35 % случаев [1, 2, 35, 40]. Миастения клинически проявляется мышечной слабостью, которая при поражении соответствующих черепно-мозговых нервов сопровождается птозом, диплопией, дисфонией и дисфагией. Далее может возникать прогрессирующая слабость мышц туловища и конечностей. Особенно опасны случаи, когда затрагивается дыхательная мускулатура [1, 2, 14]. Развитие миастении характерно для кортикальных тимом с гиперпродукцией тимических гормонов и сниженной экспрессией HLA-DR-антигенов [2, 17]. Практически у всех больных тимомой, у которых развился миастенический синдром, в сыворотке крови выявляют анти-AchR антитела [35, 41, 46, 53].

Другой ПНС, развивающийся при тимоме, – паранеопластический периферический синдром гипервозбудимости. У больных, страдающих нейромиотонией, в 12 % случаев была выявлена тимома с генерализованной миастенией, в 3 % – тимома без клинического проявления миастении [37, 52]. В сыворотке крови и/или ликворе таких больных в 20 % случаев выявляются анти-VGKC

антитела. Они также могут быть идентифицированы при лимбическом энцефалите, который также развивается при тимоме [27, 31, 35, 54]. У больных тимомой, у которых развился ПНС (без учета случаев генерализованной миастении), в 32 % случаев был выявлен энцефалит, в том числе паранеопластический лимбический энцефалит – у 75 %. В 92 % наблюдений были положительные результаты тестов на антионконевральные антитела (у 50 % – анти-VGKC антитела, у 42 % – анти-GAD65 антитела). Желудочно-кишечная псевдообструкция развилась в 27 %, она была связана с анти-GAD65 антителами в 50 % случаев. У 21 % больных выявлен миозит с преобладанием анти-GAD65 антител в 62 % случаев. Также у 21 % больных была выявлена нейромышечная гипервозбудимость. В 5 % случаев диагностировали подострую и глубокую потерю слуха [53]. Другие формы ПНС, развивающиеся при тимоме, описаны мало. Так, известны случаи развития синдрома «ригидного человека», паранеопластической мозжечковой дегенерации. У больных с данными синдромами в сыворотке крови были выявлены анти-GAD антитела. Подострая сенсорная нейропатия может встречаться с наличием анти-CV2/CRMP5 антител [52, 53].

Заключение

На сегодняшний день злокачественные опухоли, поражающие органы грудной клетки, занимают лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости во многих странах мира. Распространенность и рост смертности от этой патологии делают задачу разработки мер ранней диагностики чрезвычайно актуальной. Одним из таких способов диагностики может служить междисциплинарный подход и своевременное выявление ПНС и ассоциированных с ним антионконевральных антител, позволяющих выявить опухоль на доклинической стадии, а также насторожить врача-онколога в отношении поиска определенной локализации опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдалова О.В., Кондрашин С.А., Ветшев П.С. и др. Современные методы лучевой диагностики при поражении вилочковой железы у больных генерализованной миастенией // Радиология-практика. 2008. № 3. С. 4–15.
2. Абдраева Н.К. Клинико-рентгенологическая семиотика и диагностика тимом // Вестник КРСУ. 2007. Т. 7, № 3. С. 98–101.
3. Атлас по онкологии / Под ред. М.И. Давыдова, Ш.Х. Ганцева. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. 416 с.
4. Белоусов П.В., Шебзухов Ю.В., Недоспасов С.А., Купраш Д.В. Онконевральные антитела как инструмент в диагностике

злокачественных опухолей и паранеопластических неврологических синдромов // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2007. № 2. С. 6–13.

5. *Имянитов Е.Н.* Эпидемиология и биология лимфомы Ходжкина // Практическая онкология. 2007. Т. 8, № 2. С. 53–56.

6. *Имянитов Е.Н., Хансон К.П.* Молекулярная генетика в клинической онкологии // Сибирский онкологический журнал. 2004. № 2–3. С. 40–47.

7. *Ковригина А.М.* Лимфома Ходжкина: вопросы этиологии и патогенеза (литературный обзор) // Российский биотерапевтический журнал. 2005. Т. 4, № 4. С. 10–18.

8. *Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Неродо Г.А. и др.* Особенности гормонального профиля у больных первичным раком молочной железы и с рецидивом заболевания и их роль в эффективности химиотерапии // Опухоли женской репродуктивной системы. 2009. № 1–2. С. 29–33.

9. *Кулигина Е.Ш.* Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы // Практическая онкология. 2010. Т. 11, № 4. С. 203–216.

10. *Мачаладзе З.О., Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. и др.* Опухоли вилочковой железы // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008. Т. 19, № 1. С. 47–58.

11. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) / Редакторы русского перевода: проф. С.А. Тюлядин, к.м.н. Д.А. Носов, проф. Н.И. Переводчикова. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2009. 288 с.

12. *Мукерия А.Ф., Заридзе Д.Г.* Эпидемиология и профилактика рака легкого // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 21, № 3. С. 3–13.

13. *Никифоров А.С., Гусев Е.И.* Частная неврология: Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 654–657.

14. *Никишиев В.Н., Сигал Е.И., Потанин В.П. и др.* Использование торакоскопического доступа при операциях на вилочковой железе // Медицинский альманах. 2010. № 3 (12). С. 63–66.

15. *Новиков С.Н., Гиринович М.М.* Диагностика и стадирование лимфомы Ходжкина // Практическая онкология. 2007. Т. 8, № 2. С. 65–72.

16. *Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А. и др.* Эпидемиология рака молочной железы в Приморском крае // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 1 (37). С. 50–55.

17. *Полоцкий Б.Е., Мачаладзе З.О., Давыдов М.И. и др.* Новообразования вилочковой железы (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2008. №1 (25). С. 75–84.

18. *Пынзарь В.А., Емельянов С.И., Нечушкин М.И., Уйманов В.А.* Рак молочной железы у пожилых женщин. Современное состояние проблемы // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006. Т. 17, № 4. С. 13–18.

19. *Руководство по онкологии* / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. 840 с.

20. *Савицкий С.Э.* Молекулярно-генетические и клинические аспекты наследственного рака молочной железы // Вестник ВГМУ. 2009. Т. 8, № 3. С. 1–15.

21. *Семиглазов В.В., Топузов Э.Э.* Рак молочной железы. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 176 с.

22. *Синкина Т.В., Петрова В.Д., Лазарева А.Ф.* Современные представления о факторах риска рака молочной железы // Российский биотерапевтический журнал. 2009. Т. 8, № 1. С. 87–93.

23. *Смирнова Т.Ю., Любченко Л.Н., Поспехова Н.И. и др.* Рак молочной железы и яичников. Роль наследственных факторов // Опухоли женской репродуктивной системы. 2007. № 4. С. 90–96.

24. *Тазиева Т.Т.* Факторы риска развития заболеваний молочной железы // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2007. Т. 18, № 3. С. 68–73.

25. *Терапевтическая радиология: Руководство для врачей* / Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. М.: ООО «МК», 2010. 552 с.

26. *Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Чердынцева Н.В. и др.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями в регионе

Сибири и Дальнего Востока. Состояние онкологической службы и пути её решения // Бюллетень СО РАМН. 2004. № 2 (112). С. 41–47.

27. *Шнайдер Н.А., Дыхно Ю.А., Ежикова В.В.* Клиническая гетерогенность паранеопластического неврологического синдрома // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 3 (45). С. 82–90.

28. *Шнайдер Н.А., Кантимирова Е.А.* Паранеопластическая полинейропатия: дефиниция, этиопатогенез, диагностика // Сибирское медицинское обозрение. 2010. Т. 61, № 1. С. 12–16.

29. *Baldotto C.S., Siqueira M., Gonzaga J., Zukin M.* Thymoma and thymic carcinoma: a retrospective analysis of the Brazilian National Cancer Institute (INCA) Experience // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28 (15). E. 12043.

30. *Bataller L., Wade D.F., Graus F. et al.* Antibodies to Zic4 in paraneoplastic neurologic disorders and small-cell lung cancer // Neurol. 2004. Vol. 62 (5). P. 778–782.

31. *Dalmau J., Rosenfeld M.R.* Paraneoplastic syndromes of the CNS // Lancet Neurol. 2008. Vol. 7 (4). P. 327–340.

32. *Dalmau J., Rosenfeld M.R.* Update on paraneoplastic neurologic disorders // Community Oncol. 2010. Vol. 7 (5). P. 219–224.

33. *Engels E.A.* Epidemiology of thymoma and associated malignancies // J. Thorac. Oncol. 2010. Vol. 5 (10). P. 260–265.

34. *Fong Ch.-Ch.* Recent advance in immunological tests in paraneoplastic neurological syndrome // Acta Neurol. Taiwan. 2005. Vol. 14 (1). P. 29–35.

35. *Foundation for Thymic Cancer Research.* <http://www.thymic.org>.

36. *Gatti G., Simsek S., Kurne A. et al.* Paraneoplastic neurological disorders in breast cancer // Breast. 2003. Vol. 12 (3). P. 203–207.

37. *Hart I.K., Maddison P., Newsom-Davis J. et al.* Phenotypic variants of peripheral nerve hyperexcitability // Brain. 2002. Vol. 125. P. 1887–1895.

38. *Honnorat J., Antoine J.C.* Paraneoplastic neurological syndromes // Orphanet J. Rare Dis. 2007. Vol. 2. P. 22.

39. *Mallecourt C., Delattre J.Y.* Paraneoplastic neuropathies // Presse Med. 2000. Vol. 29 (8). P. 447–452.

40. *Margaritora S., Cesario A., Cusumano G. et al.* Thirty-five-year follow-up analysis of clinical and pathologic outcomes of thymoma surgery // Ann. Thorac. Surg. 2010. Vol. 89. P. 245–252.

41. *Notash A.Y., Salimi J., F. Ramezanali F. et al.* Clinical features, diagnostic approach, and therapeutic outcome in myasthenia gravis patients with thymectomy // Acta Neurol. Taiwan. 2009. Vol. 18 (1). P. 21–25.

42. *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.

43. *Schwartz A.M., Kostun L.E., Henson D.E.* Thymoma and thymic carcinomas: an analysis of 2189 cases from the SEER database // Chest. 2010. Vol. 138 (4). 900A.

44. *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.

45. *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.

46. *Somnier F.E., Engel P.J.H.* The occurrence of anti-titin antibodies and thymomas: a population survey of MG 1970–1999 // Neurol. 2002. Vol. 59 (1). P. 92–98.

47. *Thomas P.A.* The need for organization and collaboration: establishing a thymoma registry // Thorac. Surg. Clin. 2011. Vol. 21 (1). P. 131–134.

48. *Titulaer M.J., Wirtz P.W., Willems L.N.A. et al.* Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (26). P. 4276–4281.

49. *Titulaer M.J., Klooster R., Potman M. et al.* SOX antibodies in small-cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27 (26). P. 4260–4267.

50. *Toi M., Ohashi Y., Seow A. et al.* The breast cancer working group presentation was divided into three sections: the epidemiology, pathology

and treatment of breast cancer // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 40 (1). P. 13–18.

51. *Travis W.D.* Advances in neuroendocrine lung tumors // *Ann Oncol.* 2010. Vol. 21 (7). P. 65–71.

52. *Vedeler C.A., Antoine J.C., B. Giometto B. et al.* Paraneoplastic neurological syndromes // *Eur. Handbook Neurol. Management.* 2011. Vol. 1. P. 447–457.

53. *Vernino S., Lennon V.A.* Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma // *Clin. Cancer Res.* 2004. Vol. 10 (21). P. 7270–7275.

54. *Vincent A., Irani S.R.* Caspr2 antibodies in patients with thymomas // *J. Thorac. Oncol.* 2010. Vol. 5 (10). P. 277–280.

55. *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.

56. *Wirtz P.W., Willcox N., van der Slik A.R. et al.* HLA and smoking in prediction and prognosis of small cell lung cancer in autoimmune Lambert – Eaton myasthenic syndrome // *J. Neuroimmunol.* 2005. Vol. 159. P. 230–237.

Поступила 7.09.11