

УДК 616.1/4-006.04-008.6

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**Игушева Н.А., Кузнецова В.В.***ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России,
Пермь, e-mail: igusevan@rambler.ru*

Паранеопластические синдромы являются редкими расстройствами, вызванными изменением реакции иммунной системы на новообразование. Они определяются как клинические синдромы, связанные с неметастатическими системными эффектами, которые сопровождают злокачественные заболевания, а также представляющие собой совокупность различных симптомов, возникающих благодаря веществам, продуцируемым опухолью, которые синтезируются удаленно от самой опухоли. Симптомы могут быть эндокринными, нервно – мышечными или скелетно – мышечными, сердечно – сосудистыми, кожными, гематологическими, желудочно – кишечными, почечными и др. Паранеопластический синдромы, частота которых колеблется от 2% до 20% злокачественных новообразований, может быть первым или наиболее заметным проявлением рака. Причины параопухолевых синдромов, связанных с основными злокачественными образованиями, не известны, только несколько случаев ясно демонстрируют этиологический и патогенетический фактор.

Ключевые слова: паранеопластический синдром, злокачественные новообразования.

PARANEOPLASTIC SYNDROME**Igusheva N.A., Kuznetsova V.V.***«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Perm, e-mail: igusevan@rambler.ru*

Paraneoplastic syndromes are rare disorders caused by changes in the immune system response to neoplasm. They are defined as clinical syndromes associated with non-metastatic systemic effects that accompany malignant diseases, as well as a combination of various symptoms arising from substances produced by the tumor that are synthesized remotely from the tumor itself. Symptoms may be endocrine, neuromuscular or musculoskeletal, cardiovascular, cutaneous, hematological, gastrointestinal, renal, etc. Paraneoplastic syndromes, whose frequency ranges from 2% to 20% of malignant tumors, may be the first or most prominent manifestation of cancer. The causes of parainous syndromes associated with major cancers are not known, only a few cases clearly demonstrate the etiological and pathogenetic factor.

Keywords: paraneoplastic syndrome, malignant neoplasms.

Предпосылки

Паранеопластические синдромы – это редкие расстройства, вызванные изменением реакции иммунной системы на новообразование. Они определяются как клинические синдромы, связанные с неметастатическими системными эффектами, которые сопровождают злокачественные заболевания.

В широком смысле эти синдромы представляют собой совокупность симптомов, возникающих благодаря веществам, продуцируемым опухолью, которые синтезируются удаленно от самой опухоли. Симптомы могут быть эндокринными, нервно-мышечными или скелетно-мышечными, сердечно-сосудистыми, кожными, гематологическими, желудочно-кишечными, почечными и др.

Паранеопластический синдром может быть первым или наиболее заметным проявлением рака. Если пациент без установленного рака имеет один из «типичных» паранеопластических синдромов, то должны быть проведены диагностические исследования на наличие у пациента онкопатологии. Из-за многочисленных клинических

проявлений паранеопластическим синдромом должны заниматься слаженная команда врачей, включая онкологов, хирургов, онкологов-радиологов, эндокринологов, гематологов, невропатологов и дерматологов.

Эпидемиология

Сообщения о частоте паранеопластических синдромов колеблются от 2 до 20% злокачественных новообразований, однако, они могут быть занижены. Неврологические паранеопластические синдромы, по оценкам могут произойти у менее чем 1% пациентов с раком. Истинная распространенность случаев смерти и осложнений, связанных с паранеопластическими синдромами неизвестна.

Не имеется расовой склонности к паранеопластическим синдромам. Люди обоих полов и всех возрастов могут страдать от рака и связанных с ним паранеопластических синдромов [5].

Патофизиология

Патофизиология параопухолевых синдромов сложная и интригующая. При возникновении опухоли в организме выраба-

тываются антитела, которые, связываясь с опухолевыми клетками, разрушают их. В некоторых случаях эти антитела параллельно могут реагировать с нормальными тканями и разрушать их, приводя к развитию паранеопластических нарушений [1].

В других случаях параопухолевые синдромы возникают вследствие синтеза и выделения физиологически активных веществ опухолью. Опухоли могут синтезировать гормоны, гормональные предшественники, множество ферментов или цитокины. Некоторые опухоли производят белки, которые могут служить маркерами опухоли, например, раково-эмбриональный антиген, альфа-фетопротеин, антиген углевода 19-9 (CA 19-9). Очень редко опухоль может вмешиваться в нормальный метаболизм или стероидный метаболизм [4].

Этиология

Причины параопухолевых синдромов, связанных с основными раковыми образованиями, не известны, только несколько случаев ясно демонстрируют этиологический и патогенетический фактор [5].

Разные синдромы

Предполагается, что лихорадка возникает в результате выделения эндогенных пирогенов (т.е. лимфокинов или тканевых пирогенов). Лихорадка также может быть связана с некрозо-воспалительными явлениями опухоли и/или с изменениями функции печени и последующими нарушениями стероидогенеза.

Дисгевзия, вероятно, связана с количеством меди и цинка в организме или с морфофункциональными изменениями вкусовых рецепторов [2].

Предполагают, что какексия вызвана биоактивными молекулами, продуцируемыми опухолью, такими как альфа-лимфотоксин (фактор некроза опухоли (TNF)), пептиды и нуклеотиды, которые в состоянии затронуть метаболизм. Такие модификации приводят к увеличению в сыворотке крови уровня жирных кислот; уменьшению мочевины, аланина и углекислого газа, а также к изменению метаболизма глюкозы [5].

Ревматологические синдромы

Причины гипертрофических остеоартропатий остаются неизвестными, хотя все же было разработано несколько гипотез (например, эстроген или соматотропный гормон, продуцируемые опухолью, вагусная гиперактивность) [4].

Аутоиммунное происхождение полимиозита и дерматомиозита подтверждено наличием лимфоплазматического клеточного инфильтрата мышечных промежутков и наличием некроза мышц, который характеризуется увеличенными серологическими уровнями креатинкиназы и лактатдегидрогеназы и повышенной реакцией оседания эритроцитов.

Начало склеродермии и системной красной волчанки может быть связано с синтезом антинуклеарных антител, поскольку антигены, ограниченные соединительной тканью, выражены необычно при раке [3].

Почечные синдромы

Вторичный почечный амилоидоз и седиментация иммунных комплексов в нефронах (и последующий мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит) считаются основными механизмами нефротического синдрома и, часто, неопластической гипоальбуминемии, что также связано с сниженным синтезом альбумина [5].

Желудочно-кишечные синдромы

Желудочно-кишечные паранеопластические нарушения связаны с производством молекул, которые затрагивают механику и секреторную активность пищеварительного тракта следующим образом: 1) Медулярный рак щитовидной железы может продуцировать несколько простагландинов (например, PGE₂ и PGF₂), что приводит к мальабсорбции, как следствие отсутствия питательных веществ;

2) Злокачественные новообразования пищеварительной системы, особенно в желудке или кишечнике, могут привести к энтеропатии с потерей белка, возникающей в результате воспаления опухоли и экссудации [4].

Гематологические синдромы

Эритроцитоз следует из увеличения эритропоэтина (ЕРО), который возникает в ответ на гипоксию или может следовать из эктопической продукции эритропоэтина, ЕРО-подобных веществ или от измененного катаболизма самого эритропоэтина. Эритроцитоз распространен при раковых образованиях в печени, почках, надпочечниках, легких, тимусе и центральной нервной системе, а также при гинекологических опухолях и миосаркомах.

Анемия является распространенным симптомом ряда новообразований в результате хронических кровотечений из изъязвленных опухолей, измененной кишечной

абсорбции витаминов В₆ и В₁₂, а также увеличенного разрушения или недостаточной продукции эритроцитов.

3 типа паранеопластической анемии могут быть описаны следующим образом:

- Хроническая анемия, возникающая из фактора антиэритропоэтина, сокращения средней жизни эритроцитов (RBC) и плохой доступности железа;

- Микроангиопатическая гемолитическая анемия, вследствие диффузного внутрисосудистого свертывания, с образованием нитей фибрина в капиллярных сосудах и последовательным механическим гемолизом;

- Аутоиммунные гемолитические анемии, обусловленные анти-РБК антителами, которые могут быть либо произведены лимфоматозными клонами или направлены против новых антигенов, произведенных тератомами и овариальным цистаденокарциномами;

- ДВС-синдром характерен для эпителиальных опухолей, лейкозов и лимфом (в частности, острого промиелоцитарного лейкоза); как правило, ДВС-синдром имеет медленное и постепенное начало, а в некоторых случаях проявляется в острой и тяжелой форме, характеризующейся типичными тромботическими и/или геморрагическими проявлениями.

- Токсический эндокардит типичен для слизистых аденокарцином легких, желудка и поджелудочной железы;

- Гаммапатии, возникающие у онкологических больных могут быть моноклональными (иммуноглобулин G или реже иммуноглобулин M), вторичными моноклональными (IgG + IgM) или поликлональными (IgG); гаммапатии, вероятно, связаны с антигенным стимулом опухоли на некоторые иммунные клоны [4].

Кожные синдромы

Причины кожных параопухолевых синдромов следующие:

- Зуд возникает из-за гиперэозинофилии и характерен для лимфомы Ходжкина, у которого он имеет специфическое диагностическое и прогностическое значение;

- Депрессия иммунной системы, которая может наблюдаться у большинства пациентов с онкологическими заболеваниями, часто ответственна за реактивацию латентного вируса ветряной оспы в сенсорных ганглиях и последующие атаки опоясывающего лишая;

- Опухоли поджелудочной железы могут высвобождать липазы и литиевые фер-

менты в кровоток, что приводит к жировому узловому некрозу подкожных тканей; это состояние характеризуется болезненными (от розовых до темно-красноватых) узелками под кожей; эти узлы часто изъязвляются, вызывая утечку маслянистого содержимого;

- Приливы крови могут наблюдаться у больных с острыми лейкозами, мастоцитозом, карциноидами, медулярным раком щитовидной железы или панкреатическими карциномами, которые секретируют вазоактивные вещества, главным образом, простагландины (альфа, E₁, E₂, F₂, I₂);

- Кожный меланоз возникает из предшественников меланина, которые попадают в кровоток и накапливаются в дерме, потому что не могут быть удалены полностью через мочу, что приводит к изменению цвета кожи от серого до черно-голубоватого [5].

Эндокринные синдромы

Патогенез паранеопластических эндокринных синдромов обусловлен аберрантным продуцированием опухолями белковых гормонов, гормональных предшественников или гормональных веществ. Рак обычно не синтезирует стероидные гормоны, кроме тех, которые возникают в органах с физиологическим стероидогенезом (то есть, с помощью гонад или надпочечников) [3].

Неврологические/нервно-мышечные синдромы

Патогенез нервно-мышечных паранеопластических нарушений неизвестен, но предполагается, что они мультифакторные, коррелируют с вирусом, становящимся вирулентным, образованием аутоантител или производством веществ, которые изменяют нервные функции.

Мышечная система участвует в миастенических явлениях (на токсической и метаболической основе), которые могут быть либо простыми (воздействие на тазовый пояс), либо частью миастенического синдрома Итона-Ламберта (ELMS). Согласно некоторым недавним сообщениям, ELMS может быть связан с образованием опухолевых белков, которые могут спровоцировать продуцирование антител к кальций-каналу.

Аутоантитела, направленные против центральных нейронов и головного мозга, часто присутствуют в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости пациентов с сенсорными и смешанными невропатиями. Анализ цереброспинальной жидкости может выявить повышенный уровень альбумина и иммуноглобулинов. Пациенты

со смешанной невропатией обычно имеют дистальную нервную демиелинизацию, тогда как пациенты с сенсорной невропатией имеют ганглиозную дегенерацию.

Прогноз

Поскольку паранеопластические синдромы сильно отличаются у разных индивидуумов, прогноз может сильно различаться. Например, диссеминированное внутрисосудистое свертывание указывает на плохой прогноз, тогда как гипертрофическая остеоартропатия является одним из немногих паранеопластических синдромов, которые могут указывать на более благоприятный прогноз. Некоторые паранеопластические нарушения могут спонтанно разрешаться.

Смерть может быть результатом основного рака или от необратимого нарушения системы, как правило, острой сердечной недостаточности или почечной недостаточности [3].

Список литературы

1. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделькин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 267 с.
2. Kuba M., Kubová Z., Pathophysiology. Basic overview for medical students. Hradec Králové 2016. – P. 142-143.
3. Kumar P., Jain P. et al. CML presenting as Paraneoplastic Ocular Myasthenia gravis. *Ann of Onc* 2012. – P. 804-805.
4. Pavithran K, Panakkel C, Roy D et al. Chronic Myeloid Leukemia in a man with Myasthenia gravis treated by thymectomy. *Eur J Haematol* 2013. – P. 105-107.
5. Paraneoplastic Syndromes: Cardiology news & opinion. – 1994 [Электронный ресурс]. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/280744-overview#showall> (дата обращения 21.12.2017).