



Е. Г. ДУБЕНКО, Л. И. КОВАЛЕНКО

Национальный университет имени В. Н. Каразина,
Харьков

Паранеопластические синдромы в неврологической практике

Развитие паранеопластических синдромов — это цена, которую платит организм больного за сдерживание развития злокачественной опухоли. Реакция иммунной системы на образование онконейрогенных антигенов, с одной стороны, приводит к поражению нервной системы, а с другой — замедляет рост опухоли. Этим объясняется то, что многие опухоли, сопровождающиеся паранеопластическими синдромами, имеют малый размер и не всегда вовремя диагностируются. В некоторых случаях опухоль выявляют только на аутопсии. Из паранеопластических синдромов, которые встречаются в неврологической практике, следует выделить дегенерацию мозжечка, лимбический энцефалит, невралгию зрительного нерва, некротический миелит, синдром поражения мотонейрона, полинейропатии, синдром Ламберта—Итона, миопатии, миотонии, синдром «ригидного человека», дерматомиозит. Изучение патогенетической сущности паранеопластического процесса, который не только формирует новые клинические синдромы в неврологии, но и задерживает развитие злокачественных опухолей, является актуальным.

Ключевые слова: паранеопластические неврологические синдромы, злокачественные опухоли, аутоиммунный процесс.

В структуре патологии нервной системы значительная доля приходится на паранеопластические синдромы — поражения органов или тканей, удаленных от места роста злокачественной опухоли или ее метастазов. Развитие паранеопластических синдромов — это цена, которую платит организм больного за сдерживание развития злокачественной опухоли. Ведущую роль в патогенезе данных синдромов отводят аутоиммунным нарушениям. При этом происходит образование онконейрогенных антигенов. Реакция иммунной системы на их образование, с одной стороны, приводит к поражению нервной системы, а с другой — замедляет рост опухоли. Это объясняет то, что многие опухоли, сопровождающиеся выраженными паранеопластическими синдромами, часто имеют малый размер и поэтому не всегда вовремя диагностируются. В некоторых случаях опухоль выявляют только при аутопсии [7, 10, 12, 15, 16, 17].

Неврологическая патология паранеопластического типа имеет некоторые особенности развития:

постепенное развитие с последующей стабилизацией, преобладание поражения одного отдела нервной системы без вовлечения другого [23, 25, 27].

Паранеопластическая дегенерация мозжечка [21, 31, 32, 35] — наиболее частое отдаленное осложнение онкологического заболевания. Она развивается при раке легкого (особенно мелко-клеточном), яичника и молочной железы, а также при лимфоме.

Опухоль обычно обнаруживают спустя несколько месяцев, а иногда и несколько лет после появления неврологических симптомов. Заболевание начинается с пошатывания при ходьбе, головокружения. Довольно быстро, в течение нескольких недель, развивается грубая стато-локомоторная атаксия, постепенно присоединяется нарушение координации в ногах, руках, туловище, развиваются дизартрия, нистагм. Больные утрачивают способность стоять, а иногда сидеть, писать, принимать пищу. Речь становится скандированной. Неврологическая симптоматика в большинстве случаев оказывается симметричной. Примерно у половины больных развиваются бульбарные нару-

© Е. Г. Дубенко, Л. И. Коваленко, 2017

шения. Магнитно-резонансная томография (МРТ) выявляет диффузную атрофию мозжечка, обычно через несколько месяцев от начала заболевания (рис. 1). В спинномозговой жидкости обнаруживаются повышенное содержание белка. Достигнув пика в течение нескольких недель или месяцев, симптомы стабилизируются. Удаление опухоли, иммуносупрессия, плазмаферез не оказывают значительного влияния на неврологический синдром. Лишь в редких случаях наблюдается спонтанная ремиссия или уменьшение симптомов.



Рис. 1. Магнитно-резонансная томография. Диффузная атрофия мозжечка

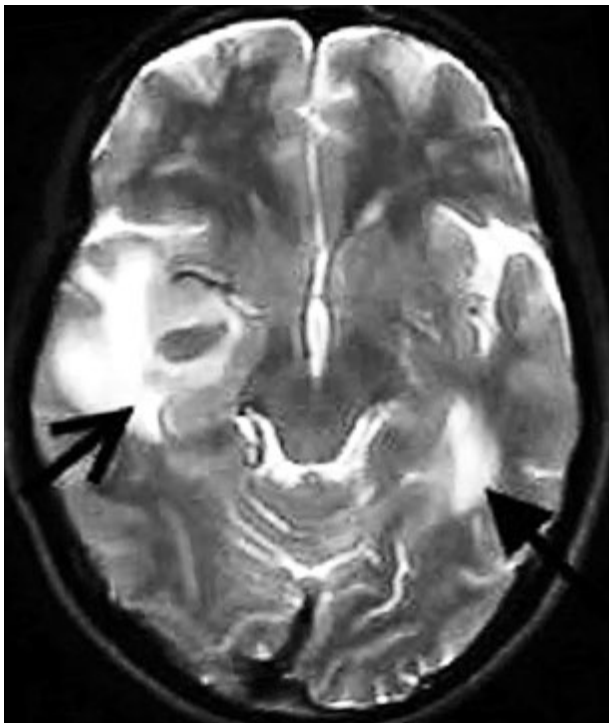


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография. Лимбический энцефалит

В литературе имеются описания стволового энцефалита [5].

Лимбический энцефалит (рис. 2). Может проявляться значительным нарушением эмоциональной сферы, инстинктов, нарастающей деменцией [24].

Начальные проявления могут иметь форму депрессивных синдромов, вегетативных пароксизмов, спутанности сознания, галлюцинаций, снижения критики. Лимбический энцефалит не всегда имеет паранеопластическую природу. Если первичную опухоль выявить не удастся, ее поиск следует повторить.

Опсоклонус-миоклонус [26, 29] — хаотические, но содружественные движения глазных яблок, миоклонические движения туловища и конечностей. Наиболее часто встречается при нейробластоме у детей, но возможен и у взрослых (чаще у пациентов, у которых имеет место рак легкого).

Невропатия зрительного нерва. Может проявляться в форме признаков ретробульбарного демиелинизирующего процесса с разными формами нарушения зрения. Необходимо дифференцировать с рассеянным склерозом. Могут также наблюдаться дегенерация фоторецепторов, ретинопатия.

Поражение спинного мозга — некротическая миелопатия — проявляется в форме органического поражения разных спинальных структур [8]. Возможно развитие дыхательной недостаточности с летальным исходом. В цереброспинальной жидкости обнаруживают воспалительные изменения. МРТ позволяет диагностировать эту патологию (рис. 3).

Описаны синдромы, напоминающие классическую болезнь мотонейронов (боковой амиотрофический склероз).

Мы наблюдали больную, у которой была типичная клиника болезни мотонейрона с атрофическим парезом конечностей, высокими рефлексами, фасцикулярными подергиваниями, бульбарными нарушениями. В течение двух с половиной лет симптомы не нарастали. Смерть наступила дома от пневмонии. На вскрытии обнаружена небольшая карциноматозная опухоль легкого без метастазов.

Поражение периферических нервов: подострая или хроническая сенсомоторная полиневропатия, острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, вегетативная невропатия [9, 11, 19, 34]. Является частой формой паранеопластических синдромов. Наблюдаются дистальные поражения чувствительных, вегетативных, реже — двигательных волокон периферических нервов. Заболевание протекает обычно хронически. Острые формы полирадикулоневропатии типа Гiena — Барре встречаются редко.

Патология нервно-мышечного синапса и мышц проявляется в форме синдрома Ламберта — Итона, миастении, дерматомиозита, полимиозита, миотонии, миопатического синдрома.

Синдром Ламберта — Итона [2, 6, 20, 22, 33] примерно в 40 % случаев развивается как ослож-

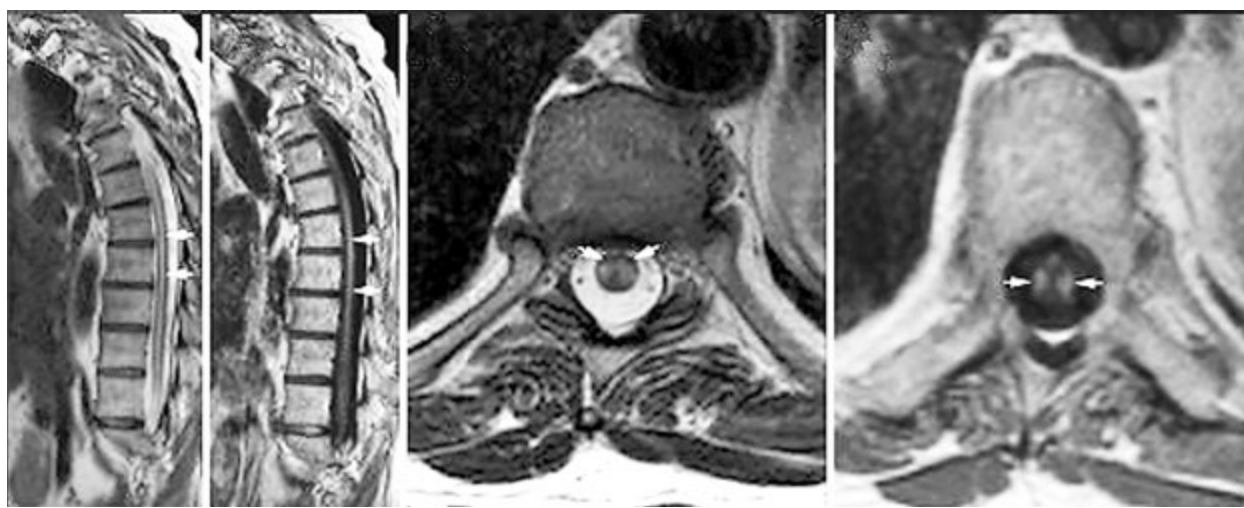


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография. Некротическая миелопатия

нение мелкоклеточного рака легких, реже — при других опухолях (предстательной железы, яичников, молочной железы). В 60% случаев злокачественные новообразования выявить не удастся. Если при истинной миастении, причиной которой является также аутоиммунный процесс, происходит блокирование постсинаптических ацетилхолиновых рецепторов, то при болезни Ламберта—Итона онкогенные антигены вызывают аутоиммунный процесс, блокирующий выделение ацетилхолина в синаптическую щель (рис. 4).

Данный синдром отличается от классических форм миастении появлением выраженной слабости в проксимальных отделах нижних конечностей, реже — верхних конечностей (рис. 5). Глазодвига-

тельные и бульбарные синдромы, которые часто доминируют в клинике классической миастении, при синдроме Ламберта—Итона выражены незначительно.

Также могут наблюдаться кратковременное уменьшение слабости после физической нагрузки, гипорефлексия и вегетативные нарушения (пониженное слюно-, слезо- и потоотделение, зрачковые нарушения, ортостатическая гипотензия, импотенция и др.). Возможны миалгии и парестезии в конечностях.

Синдром Ламберта—Итона может возникнуть без онкологических заболеваний. В его основе лежит выработка аутоантител против пресинаптических окончаний мотонейронов.

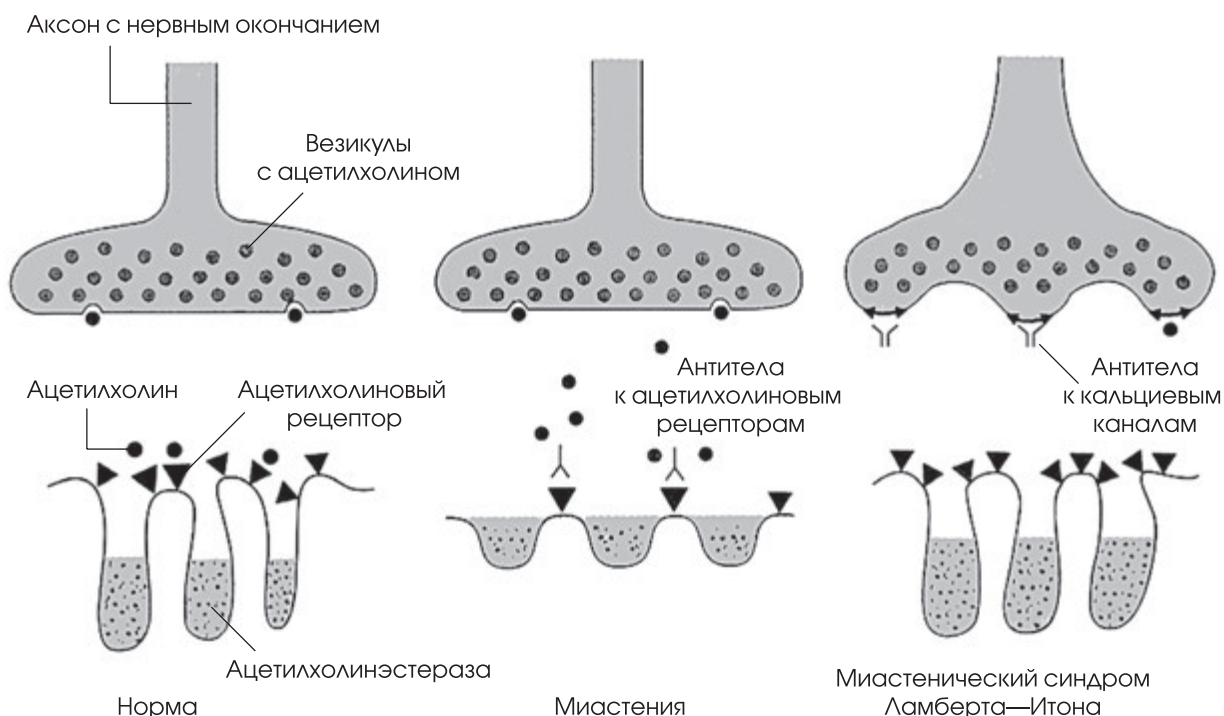


Рис. 4. Нервно-мышечный синапс в норме, при миастении и синдроме Ламберта—Итона



Рис. 5. Слабость в проксимальных отделах ног (синдром Ламберта—Итона)



Рис. 6. Синдром «ригидного человека»



Рис. 7. Клиническая картина дерматомиозита

В Харьковском институте медицинской радиологии под нашим наблюдением находились 53 больных с мелкоклеточным раком легких, у которых был диагностирован синдром Ламберта—Итона разной степени выраженности. У 29 больных отмечена значительная слабость в нижних конечностях, преимущественно в проксимальных отделах. У 17 лиц при наличии четкой онкологической патологии наблюдалась лишь легкая слабость в нижних конечностях (реже — в верхних), которая проявлялась при прицельном исследовании мышечной силы. У больных отмечено четкое снижение коленных и ахилловых рефлексов. У 4 пациентов слабость в ногах имела место до выявления онкологической патологии в легких. Типичные для данного синдрома изменения электромиограммы и иммунологические исследования подтвердили диагностику миастенического паранеопластического синдрома. Таким образом, у части больных были выявлены начальные субклинические проявления синдрома Ламберта—Итона [2—4]. Результаты исследования были доложены на конгрессе Европейской федерации неврологических обществ в Швеции (2012).

Паранеопластические синдромы могут проявляться также в форме классической миастении, особенно при опухолях вилочковой железы.

Паранеопластический синдром «ригидного человека» (stiffman syndrome) проявляется повышением тонуса и болезненными спазмами мышц туловища и проксимальных отделов конечностей (рис. 6).

Приблизительно в 10 % случаев дерматомиозит возникает вследствие злокачественного новообразования. У взрослых [13, 28] он чаще всего развивается при раке молочной железы, легкого, яичников и желудочно-кишечного тракта. Уровень онкологической настороженности должен быть максимальным при возникновении дерматомиозита у лиц старше 40 лет (рис. 7).

Важным для диагностики паранеопластических синдромов является исследование антител (таблица).

С. К. Евтушенко, занимаясь изучением паранеопластических нарушений нервной системы, уделил внимание не только выявлению диагностических антител заболевания, но и применению диагностических онкомаркеров [5]. Выявление онкомаркеров имеет важное значение для диагностики первичной онкопатологии, иногда не имеющей четкой клинической манифестации [1, 14].

Мы согласны с группой авторов, что описанные ранее заболевания, которые относили к вирусным болезням, могут быть связаны с паранеопластическими синдромами.

Паранеопластические поражения нервной системы — частый фон при применении лучевой терапии основного онкологического процесса. Это усугубляет осложнения со стороны нервной системы, которые возникают при лучевом воздействии и наслаиваются на паранеопластические невроло-

Т а б л и ц а

Антитела, выявляемые при паранеопластических синдромах

Антитела	Паранеопластический синдром	Опухоль
Anti-Hu (ANNA-I)	Паранеопластические энцефаломиелит, сенсорная нейропатия, мозжечковая дегенерация, вегетативная дисфункция	Мелкоклеточный рак легкого, нейробластома, рак предстательной железы
Anti-Yo (PCA-I)	Паранеопластическая мозжечковая дегенерация	Злокачественные опухоли яичников, молочных желез, легких
Anti-Ri	Атаксия в сочетании с опсоклонусом-миоклонусом или без него	Опухоли молочных желез, женских половых органов, легких и мочевого пузыря
Anti-Tr	Паранеопластическая мозжечковая дегенерация	Лимфогранулематоз
Anti-VGCC	Миастенический синдром Ламберта — Итона	Мелкоклеточный рак легкого
Anti-mGluRI	Паранеопластическая мозжечковая дегенерация	Лимфогранулематоз
Anti-Ma2 (ta)	Лимбический стволовой энцефалит	Рак яичек
Антиретиальные антитела (антитела к реоверину)	Паранеопластическая ретинопатия (ретинопатия, ассоциированная с меланомой)	Мелкоклеточный рак легкого, меланома, опухоль женских половых органов
Антитела к амфифизину	Синдром ригидного человека, паранеопластический энцефаломиелит	Опухоли молочных желез, мелкоклеточный рак легкого
Anti-CRMP5 (anti-CV2)	Паранеопластические миелит, мозжечковая дегенерация, хорея, сенсорная невропатия	Мелкоклеточный рак легкого, тимомы
Anti-PCA-2	Паранеопластические миелит, мозжечковая дегенерация, миастенический синдром Ламберта — Итона	Мелкоклеточный рак легкого
Anti-Mai	Стволовой энцефалит, мозжечковая дегенерация	Злокачественные новообразования легких и других органов
Anti-mGluRI	Паранеопластическая мозжечковая дегенерация	Лимфогранулематоз
Anti-VGKC	Парамиотония	Тимомы, мелкоклеточный рак легкого
Anti-MAG	Полиневропатия	Макроглобулинемия Вальденстрема

гические синдромы [3, 4, 18, 30]. У большинства больных даже при успешном лечении злокачественного новообразования могут сохраняться стойкие паранеопластические неврологические нарушения, требующие специального лечения. Необходимо, чтобы препараты, направленные на лечение неврологической патологии у данных больных, способствовали также лечению основной онкологической патологии. Обменный плазмаферез, им-

муномодулирующие средства, нейропротекторы, хирургическое и химиотерапевтическое лечение и особенно антиоксиданты (Мексиприм и др.) могут дать положительный эффект.

Изучение патогенетической сущности паранеопластического процесса, который не только формирует новые клинические синдромы в неврологии, но и задерживает развитие злокачественных опухолей, является актуальным в онкологии.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста — Е. Д.; сбор и обработка материала, статистическая обработка данных — Л. К.

Литература

1. Белоусов П. В., Шебзухов Ю. В., Недоспасов С. А. и др. Онко-невральные антитела как инструмент в диагностике злокачественных опухолей и паранеопластических неврологических синдромов // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 2007. — № 2. — С. 6—13.
2. Дубенко Е. Г., Кулініч Г. В. Синдром Ламберта—Итона у структури паранеопластичної патології // Укр. радіол. журн. — 2010. — Т. 18, вип. 2. — С. 168—170.
3. Дубенко Е. Г., Кулініч Г. В. Основні симптоми патології нервової системи, які виникають під дією променевої та хемотерапії в онкологічних хворих // Укр. радіол. журн. — 2008. — Т. 16, вип. 2. — С. 212—216.
4. Дубенко Е. Г., Кулініч Г. В. Паранеопластичні синдроми ураження нервової системи і неврологічні ускладнення променевої // Укр. радіол. журн. — 2009. — Т. 17, вип. 3. — С. 277—281.
5. Евтушенко С. К. Паранеопластические неврологические синдромы (клиника, диагностика и возможности лечения) // Междунар. неврол. журн. — 2011. — № 8(46). — С. 9—21.
6. Лобойко О. И. Клинический пример паранеопластического синдрома Ламберта—Итона // Междунар. неврол. журн. — 2010. — № 3(33). — С. 27—31.
7. Неврология: справочник практического врача / О. С. Левин, Д. Р. Штульман. — 10-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2016. — 1024 с.
8. Фурсова Л. А., Лихачева Е. М. Паранеопластические спинальные синдромы (научный обзор и личное наблюдение) // Междунар. неврол. журн. — 2017. — № 4(90). — С. 69—76.

9. Шнайдер Н. А., Кантимирова Е. А. Паранеопластическая полинейропатия: дефиниция, этиопатогенез, диагностика // Сиб. мед. обозрение. — 2010. — № 1. — С. 12—16.
10. Шнайдер Н. А., Дыхно Ю. А. Паранеопластический неврологический синдром. — Новосибирск: Наука, 2016. — 170 с.
11. 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.
12. Darnell R. B., Posner J. B. Paraneoplastic syndromes involving the nervous system // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 1543—1554.
13. Findlay A. R., Goyal N. A., Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis // *Muscle and Nerve.* — 2015. — Vol. 51 (5). — P. 638—656.
14. Fong Ch. — Ch. Recent advance in immunological tests in paraneoplastic neurological syndrome // *Acta Neurol Taiwan.* — 2005. — Vol. 14 (1). — P. 29—35.
15. Gandhi L., Johnson B. E. Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer // *J. Natl. Compr. Cane Netw.* — 2006. — N 4 (6). — P. 631—638.
16. Graus F., Arino H., Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas // *Blood.* — 2014. — Vol. 123 (21). — P. 3230—3238.
17. Graus F., Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes // *Curr Opin Neurol.* — 2012. — Vol. 25 (6). — P. 795—801.
18. Grisold W., Cavaletti G., Windebank A. J. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention // *Neuro-Oncol.* — 2012. — Vol. 14 (4). — P. 54.
19. Grisold W., Drlicek M. Paraneoplastic neuropathy // *Curr Opin Neurol.* — 1999. — Vol. 12 (5). — P. 617—625.
20. Grisold W., Grisold A., Loscher W. N. Neuromuscular complications in cancer // *J. Neurol. Sci.* — 2015. — Vol. 367. — P. 184—202.
21. Gungor S., Kilic B., Arslan M. et al. Hodgkin's lymphoma associated with paraneoplastic cerebellar degeneration in children: a case report and review of the literature // *Childs Nervous System.* — 2017. — Vol. 33 (3). — P. 509—512.
22. Hulsbrink R., Hashemolhosseini S. Lambert-Eaton myasthenic syndrome — diagnosis, pathogenesis and therapy // *Clin. Neurophysiol.* — 2014. — Vol. 125 (12). — P. 2328—2336.
23. Höftberger R., Rosenfeld M. R., Dalmau J. Update on neurological paraneoplastic syndromes // *Curr. Opin. Oncol.* — 2015. — Vol. 27 (6). — P. 489—495.
24. Juneja M., Kaur S., Mishra D., Jain S. Ophelia Syndrome: Hodgkin lymphoma with limbic encephalitis // *Indian Pediatr.* — 2015. — Vol. 52 (4). — P. 335—336.
25. Kanikannan M. A., Sirisha Y., Uppin M. S. et al. Incidence and spectrum of paraneoplastic neurological syndromes: single center study // *J. Neurooncol.* — 2015. — Vol. 125 (1). — P. 197—206.
26. Kay C. L., Davies-Jones G. A., Singal R., Winfield D. A. Paraneoplastic opsoclonus-myoclonus in Hodgkin's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1993. — Vol. 56 (7). — P. 831—832.
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. (1). — P. 35—38.
28. Marie I., Guillevin L., Menard J. F. et al. Hematological malignancy associated with polymyositis and dermatomyositis // *Autoimmun. Rev.* — 2012. — Vol. 11 (9). — P. 615—620.
29. Sahu J. K., Prasad K. The opsoclonus-myoclonus syndrome // *Pract Neurol.* — 2011. — Vol. 11 (3). — P. 160—166.
30. Seretny M., Currie G. L., Sena E. S. et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis // *Pain.* — 2014. — Vol. 155. — P. 2461—2470.
31. 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 (Pt 6). — P. 1409—1418.
32. Sillevs Smitt P., Kinoshita A., De Leeuw B. et al. Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor // *N. Engl. J. Med.* — 2000. — Vol. 342 (1). — P. 21—27.
33. Titulaer M. J., Lang B., Verschuuren J. J. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: From clinical characteristics to therapeutic strategies // *Lancet. — Neurol.* — 2011. — Vol. 10 (12). — P. 1098—1107.
34. Tomita M., Koike H., Kawagashira Y. et al. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma // *Brain.* — 2013. — Vol. 136 (Pt 8). — P. 2563—2578.
35. Verschuuren A., Gallard J., Boucraut J. et al. Paraneoplastic subacute lower motor neuron syndrome associated with solid cancer // *J. Neurol. Sci.* — 2015. — Vol. 358 (1—2). — P. 413—416.

Є. Г. ДУБЕНКО, Л. І. КОВАЛЕНКО

Національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків

Паранеопластичні синдроми в неврологічній практиці

Розвиток паранеопластичних синдромів — це ціна, яку платить організм хворого за стримування розвитку злоякісної пухлини. Реакція імунної системи на утворення онкогенних антигенів, з одного боку, призводить до ураження нервової системи, а з другого — уповільнює ріст пухлини. Цим пояснюється те, що багато пухлин, які супроводжуються паранеопластичними синдромами, мають малий розмір і не завжди вчасно діагностуються. У деяких випадках пухлину виявляють лише на автопсії. Із паранеопластичних синдромів, які трапляються в неврологічній практиці, слід виділити дегенерацію мозочка, лімбічний енцефаліт, невропатію зорового нерва, некротичний мієліт, синдром ураження мотонейрона, полінейропатії, синдром Ламберта—Ітона, міопатії, міотонії, синдром «ригідної людини», дерматоміозит. Вивчення патогенетичної сутності паранеопластичного процесу, який не лише формує нові клінічні синдроми в неврології, а і затримує розвиток злоякісних пухлин, є актуальним.

Ключові слова: паранеопластичні неврологічні синдроми, злоякісні пухлини, автоімунний процес.

E. G. DUBENKO, L. I. KOVALENKO

V. N. Karazin National University, Kharkiv

Paraneoplastic syndromes in neurological practice

Development of paraneoplastic syndromes is a high price which our organism pays for the malignant tumor growth restrain. On the one hand, the reaction of the immune system to onconeurogenic antigens occurrence leads to the nervous system damage, but on the other hand it slows the tumor growth. It is due to the fact that many tumors, accompanied by paraneoplastic syndromes, are of small size and are not always diagnosed in time. In some cases, the tumor is detected only on autopsy. Among the paraneoplastic syndromes, which occur in neurological practice, we should highlight cerebellar degeneration, limbic encephalitis, optic nerve neuropathy, necrotic myelitis, motor neuron failure syndrome, various forms of polyneuropathy, Lambert—Eaton syndrome, myopathy, myotonia, «rigid man» syndrome, dermatomyositis. The problem of further studying of the paraneoplastic process pathogenetic nature has an important perspective as it not only forms new clinical syndromes in neurology, but also restrains the development of malignant tumors.

Key words: paraneoplastic neurological syndromes, malignant tumors, autoimmune process.