

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**  
**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ**  
**«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

**Кафедра поликлинической терапии**  
**и общей врачебной практики с курсом дерматовенерологии**

**Н. Ф. БАКАЛЕЦ, О. Л. НИКИФОРОВА,**  
**О. И. МОЙСЕЕНКО**

**ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ.**  
**ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ ПАЦИЕНТАМ**  
**С ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

**Учебно-методическое пособие**  
**для студентов 5, 6 курсов лечебного факультета**  
**и факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран**  
**медицинских вузов**

**Гомель**  
**ГомГМУ**  
**2016**

УДК 616-006.6-08-039.75 (072)

ББК 55.6 я 73

Б 19

**Рецензенты:**

кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующая кафедрой поликлинической терапии  
Белорусского государственного медицинского университета

***Е. В. Яковлева;***

кандидат медицинских наук, доцент,  
заведующий кафедрой поликлинической терапии  
Витебского государственного Дружбы народов  
медицинского университета

***К. Н. Егоров***

**Бакалец, Н. Ф.**

Б 19 Паранеопластические синдромы. Паллиативная помощь пациентам с онкологической патологией: учеб.-метод. пособие для студентов 5, 6 курсов лечебного факультета и факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран медицинских вузов / Н. Ф. Бакалец, О. Л. Никифорова, О. И. Моисеенко. — Гомель: ГомГМУ, 2016. — 116 с. ISBN 978-985-506-850-2

В учебно-методическом пособии представлены паранеопластические синдромы как проявление злокачественных опухолей, подробно описаны принципы паллиативной помощи пациентам с онкологической патологией.

Предназначено для студентов 5, 6 курсов лечебного факультета и факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран медицинских вузов.

Утверждено и рекомендовано к изданию научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 27 апреля 2016 г., протокол № 2.

**УДК 616-006.6-08-039.75 (072)**

**ББК 55.6 я 73**

**ISBN 978-985-506-850-2**

© Учреждение образования  
«Гомельский государственный  
медицинский университет», 2016

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных обозначений.....	4
Введение.....	6
Паранеопластические синдромы: определение, патогенез, классификация .....	8
Паранеопластические дерматозы .....	11
Эндокринно-обменные паранеопластические синдромы.....	17
Сердечно-сосудистые паранеопластические синдромы .....	22
Гематологические паранеопластические синдромы .....	27
Ревматические паранеопластические синдромы .....	34
Гастроэнтерологические паранеопластические синдромы .....	43
Почечные паранеопластические синдромы .....	45
Неврологические паранеопластические синдромы.....	49
Лихорадка как паранеопластический синдром.....	65
Организация паллиативной помощи онкологическим пациентам.....	68
Симптоматическое лечение онкологических пациентов .....	71
Приложение .....	112
Литература .....	113

## СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДГ	— антидиуретический гормон
АКТГ	— адренкортикотропный гормон
АЦЦ	— ацетилцистеин
ВАК	— возбуждающие аминокислоты
ВАШ	— визуальная аналоговая шкала
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ГАМК	— гамма-аминомасляная кислота
ГКС	— глюкокортикостероиды
Г-КСФ	— гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМ-КСФ	— гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИЛ-1 (2, 3, 5,6)	— интерлейкин 1 (2,3,5,6)
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
КТ	— компьютерная томография
КТРГ	— кортикотропин-рилизинг гормон
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛЭ	— лимбический энцефалит
МЗРБ	— Министерство здравоохранения Республики Беларусь
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НПВС	— неспецифические противовоспалительные средства
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ПДФ	— продукты деградации фибриногена
ПНС	— паранеопластические синдромы
РТА	— раково-тестикулярные антитела
СМЖ	— спинномозговая жидкость

СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СПИД	— синдром приобретенного иммунодефицита
ТАГ	— триацилглицериды
ТТС	— трансдермальная терапевтическая система
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ХГТ	— хорионический гонадотропин
ХБО	— хроническая боль онкологическая
ЦНС	— центральная нервная система
ЦОГ-1	— циклооксигеназа-1
ЦОГ-2	— циклооксигеназа-2
ФНО	— фактор некроза опухолей
ЭМГ	— электромиография
Эхо-КГ	— эхокардиография
ЯМР	— ядерный магнитный резонанс
HLA	— система гистосовместимости
Anti-VGKC	— потенциал-зависимый калиевый канал
Anti-VGCC	— потенциал-зависимый кальциевый канал
AChR	— ацетилхолиновый рецептор
nAChR	— нейронный ацетилхолиновый рецептор
GAD	— глутаматдекарбоксилаза

## ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования являются одной из самых распространенных причин заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире регистрируется более 10 млн новых случаев этого заболевания и с каждым годом это число растет. Из них 6 млн людей каждый год гибнут. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Республике Беларусь за последние 40 лет увеличилась в 3 раза. Так, в 1971 г. она составляла 157 случаев на 100 тыс. населения, тогда как в 2012 г. — 456 случаев. Ежегодно более 43 тыс. жителей республики заболевают каким-либо злокачественным новообразованием. На начало 2012 г. на диспансерном учете по поводу злокачественного новообразования находилось почти 250 тыс. человек, что составило более 2 % от общего числа населения. Наблюдается неуклонный рост заболеваемости в среднем на 3 % в год. Смертность от онкологической патологии, несмотря на некоторую стабилизацию в последние 10 лет, также остается высокой. Более 17 тыс. жителей нашей страны ежегодно умирают от онкологических заболеваний. За 40-летний период смертность почти удвоилась: в 1971 г. она составляла 107 на 100 тыс. населения, достигла максимума в 1999 г. (201 случай на 100 тыс.) с последующим снижением до 180,9 на 100 тыс. жителей республики. Удельный вес умерших от новообразований в общей структуре смертности в 2012 г. составил 14,1 % — это 2-е место среди причин смерти детского и взрослого населения. С учетом тенденции к снижению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, что происходит в большинстве развитых стран, ожидается, что в скором времени лидерство по смертности в Беларуси перейдет к злокачественным новообразованиям. Следует отметить, что вероятность развития злокачественных новообразований резко увеличивается с возрастом: в возрастной группе до 39 лет заболевают 1 из 58 мужчин и 1 из 52 женщин, в возрасте 40–59 лет — 1 из 13 мужчин и 1 с 11 женщин, в возрасте 60–79 лет — 1 из 3 мужчин и 1 из 4 женщин. Приблизительно 76 % случаев злокачественное новообразование обнаруживают после 55 лет. Современные методы диагностики и лечения онкологических заболеваний позволяют своевременно выявить и назначить адекватное специфическое лечение большинству таких пациентов. К сожалению, в онкологические стационары поступают до 2/3 пациентов с распространенным опухолевым процессом. Это связано с двумя основными причинами. Одна из них заключается в том, что пациент часто обращается к врачу лишь тогда, когда болезнь уже находится в терминальной стадии. Другая причина заключается в слабой онкологической настороженности и недостаточной осведомленности широкого круга врачей относительно ранних симптомов рака. При этом нередко признаки злокачественного новообразования, в том числе и на ранних стадиях, скрываются за доброкачественными поражениями,

получившими название паранеопластических заболеваний или синдромов. Поэтому из числа лиц, своевременно обратившихся за врачебной помощью, к онкологу направляется лишь незначительный процент.

Раннее и своевременное выявление онкологической патологии определяется не только своевременным обращением пациентов, скрининговыми обследованиями, но и онконастороженностью врачей всех специальностей, особенно врачей первичного звена здравоохранения — участковых врачей-терапевтов, врачей общей практики. Знание в полной мере проявлений паранеопластических синдромов и предопухолевых заболеваний поможет в своевременной диагностике злокачественных опухолей.

Несмотря на успехи отечественной онкологии, численность пациентов с распространенными формами и поздними стадиями злокачественных опухолей не имеет тенденции к уменьшению. Такие пациенты нуждаются в паллиативной помощи, цель которой — предупредить возможные осложнения, облегчить страдания пациента, ликвидировать косметические последствия хирургического лечения. Целью симптоматического лечения является коррекция нарушенных функций органов и систем в результате основного заболевания, а также вследствие примененных методов радикального лечения. В программу Всемирной организации здравоохранения по борьбе против рака совершенствование паллиативной помощи занесено как одно из основных направлений современной онкологии во всем мире. Участковые врачи-терапевты, врачи общей практики несут ответственность за обеспечение паллиативной медицинской помощи и осуществляют эту помощь совместно с онкологами амбулаторного звена. Поэтому знание принципов симптоматического лечения и умение оказать паллиативную помощь инкурабельным пациентам с онкологической патологией приведет к повышению качества жизни этих людей, что является основной единственно выполнимой задачей оказания помощи этой тяжелой категории пациентов.

## **ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛАССИФИКАЦИЯ**

Паранеопластические синдромы (греч. пара около + neos новый + plasma нечто образованное; синоним — неспецифические синдромы злокачественного роста) — разнообразные патологические проявления, обусловленные опосредованным влиянием опухолевого процесса на метаболизм, иммунитет и функциональную активность регуляторных систем организма. Современное учение о паранеопластических заболеваниях является одним из самых молодых в онкологии, несмотря на то, что первые сообщения в литературе о связи неонкологических заболеваний и злокачественных опухолей появились более 100 лет назад (французский терапевт Труссо, 1861; австрийский дерматолог Гебра, 1868). В учении о паранеоплазиях остается еще много спорного и неясного, касающегося не только патогенеза, механизмов развития паранеоплазии, но и бесспорности самого факта отнесения ряда заболеваний в разряд потенциально паранеопластических заболеваний. Однако знание практическими врачами различных специальностей возможности сочетания тех или иных доброкачественных «банальных» заболеваний со злокачественными опухолями представляется в очень высокой степени важным. Термин «паранеопластический синдром» введен в медицинскую практику в 1948 г.

Существует несколько гипотез относительно патогенеза ПНС:

1. Биохимическая. Опухолевая ткань представляет собой «ловушку» для метаболитов (азота, глюкозы, липидов, витаминов и т. д.). Длительное ее функционирование изменяет биохимический обмен в организме, истощая ресурсы здоровых тканей и их функциональную активность. Воздействие секретированных опухолью биологически активных белков или полипептидов, факторов роста, интерлейкинов, цитокинов, простагландинов, эмбриональных (раково-эмбрионального антигена, или альфа-фетопротеина) и других протеинов, таких как иммуноглобулины, а также энзимов.

2. Иммунная. Сходство антигенов опухоли и здоровых тканей вызывает реакцию гуморального и клеточного иммунитета, способствуя развитию аутоиммунных сдвигов. Энзимы или другие продукты, в норме отсутствующие в кровяном русле, но циркулирующие в условиях патологической васкуляризации опухоли или при разрушении базальных мембран, вызывают развитие антигенных реакций, не соответствующих нормальным физиологическим функциям.

3. Гормональная. Опухолевые клетки вырабатывают биологически активные вещества и гормоны, что ослабляет чувствительность тканей-мишеней к гормональному воздействию и приводит к расстройству эндокринной регуляции. Образуются эктопические рецепторы или конкурентно блокируется действие нормальных гормонов биологически неактивными гормонами, продуцированными опухолью.



4. Генетическая. Известно более 200 наследственных синдромов, предрасполагающих к развитию неопластических процессов.

Достаточно четкой классификации ПНС не существует. Ю. И. Лорие с соавторами в 1972 г. предложил различать следующие группы ПНС:

1) обменно-эндокринные нарушения (системная гипертрофическая остеоартропатия — синдром Бамбергера — Мари, черный акантоз, гиперкальциемия, гиперурикемия, гипоурикемия, карциноидный синдром, криофибриногенемия, синдром Кушинга, гинекомастия, гипогликемическая кома, повышенная экскреция антидиуретического гормона);

2) сосудистые (эндотелиальные) расстройства (мигрирующий тромбофлебит, паранеопластический эндокардит);

3) вторичные аутоиммунные и аллергические синдромы (дерматомиозит, узелковый периартериит, системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит, ревматоидный синдром; тиреоидит Хасимото; гемолитическая анемия, геморрагический васкулит, тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунный паранеопластический синдром Шелли — Харли; нефротический синдром вследствие амилоидоза, гломерулонефрита и других причин); аллергические синдромы — крапивница, узловатая эритема, анафилактический шок, в т. ч. вызванные лекарственной непереносимостью;

4) поражения центральной нервной системы и нейромускулярные нарушения; психозы и деменция, дегенерация коры мозжечка — синдром Ламберта — Итона, острая демиелинизация вещества головного или спинного мозга, периферическая сенсорная или сенсорно-моторная neuropatia, опухолевая миопатия или полиомиозит;

5) прочие (выпотной перикардит, стеаторея). В отдельную группу, как правило, включают паранеопластические синдромы с поражением кожи. Нарушения, возникающие на фоне солидных злокачественных опухолей, были систематизированы и подразделены в 1983 г. Е. М. Тареевым и в 1999 г. А. В. Кухтевичем.

Тареев Е. М. разделяет паранеопластические реакции на моносимптомные, моносиндромные, системные проявления.

Краткая классификация ПНС по А. В. Кухтевич, 1999 включает:

1. Обменно-эндокринные нарушения: гиперкальциемия, гиперфибриногенемия, криофибриногенемия, гинекомастия.

2. Сосудистые расстройства: мигрирующие тромбофлебиты, тромбоэндокардиты.

3. Вторичные аутоиммунные и аллергические расстройства: геморрагический васкулит, дерматомиозит, нефротический синдром.

4. Поражения ЦНС и нервно-мышечные расстройства: дегенерация мозжечка, периферическая neuropatia.

5. Прочие: лихорадка, гипертрихоз, анемия, стеаторея.

Паранеопластические реакции трудно трактовать, т. к. они обусловлены многообразием изолированных и системных проявлений с возможностью вовлечения в патологический процесс практически всех органов и систем.

Наиболее приемлемо в настоящее время, в зависимости от клинических проявлений паранеоплазии группируются в ряд синдромов, считающиеся паранеопластическими, в соответствии с органопатологической классификацией:

1. Паранеопластические дерматозы.
2. Эндокринно-обменные паранеопластические синдромы.
3. Сердечно-сосудистые паранеопластические синдромы.
4. Гематологические паранеопластические синдромы.
5. Ревматические паранеопластические синдромы.
6. Гастроинтестинальные паранеопластические синдромы.
7. Почечные паранеопластические синдромы.
8. Неврологические паранеопластические синдромы.

Хронология возникновения ПНС по отношению к появлению локальных симптомов первичной опухоли может быть различной. В одних случаях ПНС предшествуют местным симптомам опухоли, в других — появляются одновременно с ними и, наконец, могут возникать уже после верификации опухолевого процесса. Наибольшие трудности возникают в тех ситуациях, когда различные ПНС (лихорадка, кожные поражения, тромбозы, тромбофлебиты) предшествуют местным проявлениям опухолевого роста и трактуются как самостоятельные заболевания или синдромы, служащие поводом для назначения соответствующего лечения. Опухоли различных локализаций иногда задолго до появления местной симптоматики могут проявляться неспецифическими признаками, ошибочно трактуясь как самостоятельные заболевания кожи, суставов, почек и т. д. Это, с одной стороны, может вести к неоправданной терапии, а с другой — к задержке онкологического поиска и запоздалому распознаванию опухоли. В результате пациент не получает адекватной терапии, что, в свою очередь, нередко ухудшает и без того серьезный прогноз. Около 15 % пациентов имеют ПНС при начальной постановке диагноза опухолевого заболевания. У свыше 50 % пациентов может развиваться ПНС во время течения онкологического процесса. В большинстве случаев ПНС появляется на поздних стадиях заболевания. Некоторые ПНС могут предполагать метастазирование опухоли или ее распространение. Наличие ПНС может быть единственным указанием на то, что у пациента имеется опухоль или рецидив заболевания. Обычно наличие ПНС ассоциируется с плохим прогнозом. Если ПНС регрессирует, то это говорит о том, что опухоль отвечает на лечение. Паранеопластический синдром трудно диагностировать, и часто имеются ошибки дифференциальной диагностики.

Многие синдромы, относящиеся к паранеопластическим, встречаются и при неопухолевых заболеваниях. Например, наиболее известный ПНС из

группы обменно-эндокринных нарушений — гипертрофическая остеоартропатия с изменениями пальцев верхних и нижних конечностей в виде барабанных палочек, описанный при мезотелиоме плевры (57 % случаев), раке легкого (5–23 % случаев), лимфогранулематозе, встречается часто и при хронических неспецифических заболеваниях легких, врожденных пороках сердца, циррозах печени. Трудности трактовки паранеопластических реакций обусловлены многообразием изолированных и системных проявлений с возможностью вовлечения в патологический процесс практически всех органов и систем.

О паранеопластических реакциях следует думать при:

- возникновении их у лиц старше 40 лет;
- несоответствии лабораторных показателей клиническому диагнозу;
- резистентности системных проявлений к терапии, проводимой при аналогичных первичных заболеваниях;
- быстро прогрессирующем течении с возникновением тяжелой висцеральной патологии (нефрита, амилоидоза);
- уменьшении проявлений по мере нарастания опухолевой интоксикации;
- регрессии паранеоплазий только после проведения радикального лечения злокачественной опухоли.

## ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ДЕРМАТОЗЫ

Паранеопластические дерматозы (синоним: паранеоплазии кожи) — неспецифические поражения слизистых оболочек и кожи. Паранеопластические поражения кожи являются одним из частых и важнейших ПНС в клинической практике. Кожа — это многофункциональный орган, который осуществляет связь всего организма человека с внешней средой, очень чутко реагирует на различного рода патологические изменения, нарушения, в том числе, и на процесс опухолевого роста, поражающий внутренние органы человека. Кожные симптомы в каждом пятом или третьем случае являются первыми, иногда даже единственными признаками, указывающими на злокачественное новообразование задолго до его клинической манифестации. Поражения кожи и злокачественные новообразования могут следовать друг за другом после некоторого промежутка времени или развиваться одновременно. Паранеопластический дерматоз нередко может быть первым проявлением опухоли.

Н. О. Curth в конце 50-х гг. 20 ст., предложил 5 критериев взаимосвязи дерматозов со злокачественными опухолями:

1. Начало кожного заболевания и злокачественного новообразования происходит одновременно или кожное заболевание проявляется после выявления злокачественного новообразования внутреннего органа.

2. Кожное заболевание и злокачественное новообразование внутренних органов протекает параллельно.

3. Развитие определенного типа или места рака, связанного с кожным заболеванием.

4. Подтверждено статистически, что злокачественные новообразования чаще развиваются у пациентов с кожными заболеваниями, чем в соответствующих по полу и возрасту контрольных популяциях.

5. Наличие генетической связи между синдромами с кожными проявлениями и злокачественными заболеваниями внутренних органов.

Клинические проявления паранеоплазий кожи весьма разнообразны, что затрудняет их классификацию. Поэтому в настоящее время единой классификации паранеопластических дерматозов, как в целом ПНС нет. Выделяют:

1) облигатные паранеопластические дерматозы, указывающие на присутствие злокачественной опухоли: злокачественный черный акантоз; синдром Хоуэла–Эванса–Кларка (кератоз ладоней и подошв); синдром Базекса (псориазиформный акрокератоз); карциноидный синдром; гипертрихоз приобретенный ланугинозный; эритема мигрирующая гирляндобразная Гаммеля; эритема мигрирующая некротическая (синдром глюкогономы); рак Педжета мамиллярный; синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз); паранеопластическая пузырьчатка (пемфигус);

2) факультативные, которые часто ассоциируются со злокачественными новообразованиями: болезнь Боуэна; эритродермия эксфолиативная; ихтиоз приобретенный; кожный зуд (паранеопластический); пахидермопериостоз; поздняя кожная порфирия;

3) вероятные, иногда сочетающиеся со злокачественными новообразованиями: пемфигоид буллезный; герпетиформный дерматит Дюринга; дерматомиозит; склеродермия; кератоз эруптивный себорейный (синдром Лезера-Треля); эритема кольцевидная центробежная Дарье; герпес опоясывающий; пиодермия гангренозная.

Среди облигатных паранеопластических дерматозов наибольшее клиническое значение имеют черный акантоз, эритема мигрирующая гирляндобразная Гаммеля (круговидная эритема), синдром Базекса (псориазиформный акрокератоз), паранеопластическая пузырьчатка.

**Злокачественный черный акантоз** (*acanthosis nigricans maligna*, пигментно-сосочковая дистрофия кожи, папиллярно-пигментная дистрофия) — это ворсинчато-бородавчатое разрастание и гиперпигментация кожи подмышечных впадин и других крупных складок.

Черный акантоз является классическим паранеопластическим дерматозом. Впервые на связь черного акантоза с раком внутренних органов указал в 19 в. Ж. Дарье. Черный акантоз иногда появляется за несколько лет до других симптомов злокачественного новообразования. Почти у 30 % пациентов черный акантоз предшествует клиническим признакам злокачественной опухоли. Дерматоз является неблагоприятным прогностическим симптомом, так как в большинстве случаев возникает уже в период метастазиро-

вания. По разным данным, после проявления первых кожных изменений 50 % пациентов погибают в течение 9 мес., 75 % — в течение 1,5 лет и почти 90 % — в сроки до 2 лет. Удаление опухоли иногда приводит к исчезновению *acanthosis nigricans*. Указывает данный дерматоз на рак внутренних органов, прежде всего желудочно-кишечного тракта (желудок, поджелудочная железа, толстая кишка), реже — легких, матки, молочные железы (60–100 %). Клинически черный акантоз характеризуется пигментацией кожи от серо-кофейного до черного цвета, бородавчатыми разрастаниями, гиперкератозом. Приблизительно у половины пациентов имеют место сосочковые разрастания на слизистых оболочках полости рта, половых губ. Процесс локализуется преимущественно на задней поверхности шеи, в подкрыльцовых впадинах, локтевых сгибах, бедренно-паховых складках, вокруг пупка, ануса, на наружных половых органах.

**Эритема мигрирующая гирляндобразная Гаммела** (облигатный параонкологический дерматоз). Кольцевидная эритема Гаммела (*erythema gyratum repens*) впервые описана J. A. Gammel в 1952 г. у женщины, страдающей раком молочной железы с метастазами и распространенными специфическими дерматозу поражениями кожи, напоминающими рисунок на срезе дерева. Наблюдается чаще за несколько месяцев (иногда за 2–4 года) до клинических проявлений онкологического заболевания, первые элементы появляются обычно на лице, а затем распространяются на кожу туловища, проксимальных отделов конечностей в виде причудливых фигур, колец, гирлянд быстро перемещающихся по коже. Ассоциируется с аденокарциномой желудка, молочной железы, легкого.

**Акрокератоз псориазиформный Базекса** впервые был описан в 1965 г. Заболевание развивается в возрасте 50–60 лет преимущественно у мужчин, чаще появляется за несколько месяцев до манифестации злокачественной опухоли, иногда одновременно с ней. Кожные изменения развиваются постепенно. Очаги застойной эритемы чаще располагаются на коже носа, ушных раковин, кистей, стоп. Сочетается с дистрофией ногтей. Проявления обычно предшествуют постановке диагноза рака верхних отделов желудочно-кишечного тракта, верхних дыхательных путей, ротовой полости, языка, губ с метастазами в лимфатические узлы шеи и средостения предстательной железы на несколько месяцев или лет.

**Паранеопластическая пузырчатка** чаще отмечается при лимфопролиферативных заболеваниях, но возможна и при других опухолях (карцинома почки, рак легкого, рак молочной железы). Клинические проявления могут возникать на любом этапе развития опухоли. Паранеопластическая пузырчатка относится к группе аутоиммунных пузырных дерматозов и характеризуется поражением слизистых оболочек, полиморфными высыпаниями на коже.

**Рак Педжета мамиллярный** (рак Педжета соска молочной железы, болезнь Педжета, экземоподобный рак молочной железы) — это злокачественная опухоль ассоциируется с внутрис протоковым и инфильтрирующим раком молочной железы. Опухоль проявляется односторонним экземоподобным поражением соска и околососкового кружка. Поражает в основном женщины в возрасте 50 лет и старше, но отмечен ряд случаев патологии и у мужчин. Заболевание начинается постепенно, в течение нескольких месяцев или лет. В области соска и околососкового кружка наблюдается овальная красного цвета шелушащаяся бляшка с довольно четкими границами.

**Синдром Свита** (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз) — редкое заболевание из группы нейтрофильных дерматозов, характеризующееся рецидивирующим течением, болезненными ярко-красными папулами и воспалительными бляшками, сосцевидными возвышениями, лихорадкой, артралгией, миалгиями, головной болью и нейтрофильным лейкоцитозом. Случаи синдрома Свита, ассоциированного с онкологическим заболеванием крови, чаще связаны с острым миелолейкозом. Среди солидных опухолей чаще встречается рак молочной железы и желудочно-кишечного тракта. Высыпания располагаются чаще на лице, шее, руках, ногах. Кожные очаги при синдроме Свита возникают в форме болезненных красных или лилово-красных папул или узлов. Очаги могут быть буллезными, подвергаться изъязвлению. Очаги разрешаются спонтанно или после лечения, не оставляя рубцов.

Факультативные паранеопластические дерматозы: болезнь Боуэна; эритродермия эксфолиативная; ихтиоз приобретенный; кожный зуд (паранеопластический); пахидермопериостоз; поздняя кожная порфирия.

**Болезнь Боуэна описана** J. T. Bowen в 1812 г., а в 1914 г. J. Darier предложил назвать этот процесс именем автора, впервые его описавшего.

Болезнь Боуэна (синоним: внутриэпидермальный рак) — множественные или единичные новообразования кожных покровов, локализующиеся в их поверхностном слое — эпидермисе. Вследствие отсутствия прорастания эпидермального рака в окружающие ткани, данная болезнь относится к предраковым заболеваниям. Если будет отсутствовать лечение, то паранеопластический дерматоз обычно трансформируется в инвазивный рак кожи с дальнейшим разрастанием и метастазированием уже злокачественной опухоли. Болезнь Боуэна чаще всего наблюдается у пожилых людей обоего пола, но иногда наблюдается практически в любом возрасте. Основными местами локализации внутриэпидермального рака кожи являются: 10 % — слизистые оболочки; 10 % — половые органы; 15 % — ладони; 4 5% — голова. Болезнь Боуэна чаще имеет паранеопластический характер. Паранеопластический дерматоз может локализоваться на любых участках кожного покрова и сопровождается злокачественными новообразованиями различных типов и локализаций. Прогноз паранеопластической болезни Боуэна зависит от своевременности выявления и радикальности лечения.

**Эритродермии** объединены со злокачественными новообразованиями внутренних органов в 21 % случаев. В большинстве случаев это проявление грибовидного микоза и его лейкемический вариант — синдром Сезари.

**Пахидермопериостоз** – (синоним: синдром Турена-Соланта-Голе, остеоидермопатия гипертрофическая вторичная) редкий синдром, развивающийся у пациентов с аденокарциномой бронхов, плевральной мезотелиомой, раком желудка, пищевода или вилочковой железы, который поражает в основном мужчин в возрасте 30–70 лет.

**Паранеопластический кожный зуд.** Кожный зуд без специфических высыпаний может появляться как ПНС задолго до других манифестаций злокачественной опухоли. Различают генерализованный кожный зуд, чаще ассоциированный с лимфомой, лейкозом.

Локализованный кожный зуд может быть:

- анальный (рак прямой кишки, вульвы);
- зуд вульвы (рак половых органов, крауроз, рак прямой кишки, лейкоплакия);
- зуд волосистой части головы (лимфогранулематоз).

В некоторых случаях при распространенном опухолевом процессе отмечается длительно продолжающийся зуд голеней, внутренней поверхности бедер, верхней половины туловища и разгибательных поверхностей верхних конечностей. При длительном и интенсивном зуде появляются расчесы кожи, ногти приобретают повышенный блеск (симптом «полированных» ногтей), обусловленный постоянным трением ногтевых пластин. Несмотря на то что кожный зуд встречается при разнообразных неопухолевых заболеваниях (холестаз, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность и др.), наличие беспричинного кожного зуда, особенно в пожилом и старческом возрасте, требует исключения опухолевого процесса.

Вероятные, иногда сочетающиеся со злокачественными новообразованиями: пемфигоид буллезный; герпетиформный дерматит Дюринга; дерматомиозит; склеродермия; кератоз эруптивный себорейный (синдром Лезера-Треля); эритема кольцевидная центробежная Дарье; герпес опоясывающий; пиодермия гангренозная.

**Буллезный пемфигоид** ассоциируют с хориокарциномой, встречающаяся в молодом возрасте. Однако буллезный пемфигоид, главным образом, поражает людей пожилого возраста, которые более склонны к возникновению развитию злокачественных опухолей в связи с возрастом. Исследования показывают, что у пациентов с буллезным пемфигоидом обнаруживаются рак гортани, легких, молочной железы, щитовидной железы, кожи, желудка, кишечника, почек, мочевого пузыря, предстательной железы, эндометрия и шейки матки, опухоли мягких тканей, лимфо-пролиферативные заболевания.

**Синдром Лезера-Трела** (кератоз эруптивный себорейный). Чаще возникает у лиц старше 60 лет и нередко сочетается с черным акантозом. Кожные проявления возникают до 1 года или после обнаружения злокачественного новообразования, которое имеет агрессивное течение. Как отмечают исследования, продолжительность жизни пациентов с синдромом Лезера-Трела низкая и составляет 10–12 мес., что связывают из-за частой ассоциации с агрессивным злокачественным процессом. Ассоциируется с аденокарциномой желудка, раком молочной железы.

**Центробежная кольцевидная эритема Дарье** — одна из наиболее часто встречающихся разновидностей стойких эритем, хотя среди других дерматозов она наблюдается относительно редко. В качестве паранеопластического процесса кольцевидная центробежная эритема Дарье наблюдается, как правило, у пациентов в возрасте старше 50 лет, с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Заболевание развивается остро, но длится много месяцев и даже лет, начинаясь с появления шелушащихся отечных пятен желтовато — розового или красного цвета. В дальнейшем процесс проявляется множеством эритематозных элементов кольцевидной формы с уртикарным краем и более бледным центром. В большинстве случаев кольцевидная центробежная эритема Дарье ассоциируется с аденокарциномой желудка, молочной железы, раком легкого, с миелопролиферативными заболеваниями. Успешное лечение злокачественного процесса приводит к разрешению высыпаний.

**Гангренозной пиодермией** в дерматологии называют хронический, прогрессирующий некроз кожных покровов, имеющий неясную этиологию. Гангренозная пиодермия нередко развивается на фоне сопутствующих хронических заболеваний, в частности, на фоне неспецифического язвенного колита. Это заболевание, особенно поверхностная и буллезная формы, ассоциируется с миелопролиферативными процессами, включая острый и хронический миелолейкоз, острый лимфолейкоз, миелоидную метаплазию, эритремию, миеломную болезнь.

**Герпетиформный дерматит Дюринга** относится к группе так называемых пузырьных (везикулезно-буллезных) дерматозов. Клинически характеризуется полиморфными высыпаниями на эритематозном фоне в виде узелков, пятен, волдырей, пузырьков, которые группируются в очаги, образуя иногда причудливые фигуры. Высыпания сопровождаются сильным зудом и локализуются преимущественно на симметричных участках сгибательной поверхности конечностей, плечах и туловище. Характерно обострение высыпаний при смазывании кожи йодсодержащими препаратами. Дерматит Дюринга может наблюдаться при многих злокачественных опухолях различной локализации, чаще при лимфомах.



## ЭНДОКРИННО-ОБМЕННЫЕ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Разнообразные эндокринные расстройства, относящиеся к ПНС, объясняют секрецией опухолевыми клетками полипептидов, сходных по фармакологическому эффекту с действием некоторых гормонов.

**Гипокальциемия.** Гипокальциемия может возникать при метастазировании рака молочной железы, простаты, рака легких в кости, или если опухоль продуцирует кальцитонин. В трудных случаях развивается судорожный синдром. Необходимо проверить наличие симптомов Хвостека (судорога лицевых мышц при постукивании в месте выхода лицевого нерва перед наружным слуховым проходом) и Труссо (карпальный спазм со сниженным кровотоком — судороги мышц кисти через 2–3 мин. после пережатия плеча жгутом).

**Синдром эктопической продукции АКТГ.** В 1928 г. Браун впервые описал синдром эктопической продукции АКТГ у пациента с мелкоклеточным раком легкого, у которого наблюдались гирсутизм, сахарный диабет, гипертензия и гиперплазия коры надпочечников. В 1965 г. было описано 88 пациентов с синдромом Кушинга при раке. Недавно было установлено, что АКТГ выделяется не в чистом виде, а в виде предшественника — проопио-меланокортина, который кроме АКТГ содержит еще и бета-эндорфин и альфа-меланоцитстимулирующий гормон. В отличие от болезни Кушинга (гиперкортицизм при аденоме гипофиза) при синдроме эктопической продукции АКТГ повышено отношение предшественников гормонов к уровню АКТГ. Этот синдром чаще развивается при мелкоклеточном раке легкого. Синдром Кушинга развивается у 3–7 % пациентов с мелкоклеточным раком легкого. У многих пациентов, несмотря на то, что у них и выделяется повышенное количество предшественника АКТГ, синдром не развивается.

Для клинической картины характерно ожирение, гирсутизм (у женщин оволосение по мужскому типу, из-за дегидроэпиандростерона), лунообразное лицо, пурпурные стрии, депрессия, аменорея, гипертензия, слабость, отеки (из-за альдостерона), сахарный диабет (ГКС повышают глюкозы в крови главным образом за счет глюконеогенеза в печени). При определении у пациента повышенной продукции кортизола необходимо проводить дифференциальную диагностику между болезнью Кушинга (встречается наиболее часто, в 55–82 %), дисфункцией коры надпочечников (5–32 %), синдромом эктопической продукции АКТГ (11–25 %) и повышенной продукцией кортикотропин-рилизинг гормона (КТРГ) (1–2 %). Для синдрома эктопической продукции АКТГ характерна миопатия со слабостью, гиперпигментация и гипокалиемия, которая может представлять опасность для пациента. Болезнь Кушинга встречается чаще у женщин (3:1), в то время как синдром эктопической продукции АКТГ чаще у пожилых мужчин.

Первый шаг диагностической программы, это выяснение уровня патологии — разграничение первичных нарушений в коре надпочечников, аденомы гипофиза и синдрома эктопической продукции АКТГ. Используют различные диагностические тесты — наиболее распространенные из них, это определение уровня кортизола в суточной моче, низко- и высокодозный дексаметазоновый тест. У здоровых людей низкие дозы дексаметазона (2 мг) подавляют продукцию кортизола, при болезни Кушинга и синдроме эктопической продукции АКТГ — не изменяют. Результаты оценивают по уровню 17-кортикостероидов в моче. Кроме того, с помощью метода радиоанализа можно непосредственно измерить уровень АКТГ в крови. При первичных нарушениях в коре надпочечников уровень АКТГ низкий, в то время как при болезни Кушинга и АКТГ-зависимом синдроме Кушинга — повышен. Обычно при синдроме эктопической продукции АКТГ уровень его в плазме выше, чем при болезни Кушинга, но это не всегда так, особенно при медленно растущих опухолях (например, при бронхиальном карциноиде). По уровню АКТГ можно исключить первичные нарушения в коре надпочечников и дальше показан высокодозный (большой) дексаметазоновый тест. Высокие дозы (8 мг) дексаметазона подавляют продукцию кортизола при болезни Кушинга и не подавляют при синдроме эктопической продукции АКТГ и первичных нарушениях в коре надпочечников. Ложно-положительные результаты большого дексаметазонового теста могут быть получены при повышенном метаболизме дексаметазона (прием дифенилгидантоина, фенобарбитала, примидона, при тиреотоксикозе). Кроме того, при бронхиальном карциноиде продукция кортизола снижается в 40–50 % случаев. Хотя дексаметазоновые тесты надежны, они затруднительны в выполнении и их чувствительность и специфичность не совершенны. Есть еще два теста — тест с метирапоном и КТРГ-стимулирующий тест. Метирапон блокирует синтез кортизола из 11-дезоксикортизола в коре надпочечников, что у здоровых людей приводит к повышению уровня АКТГ. При болезни Кушинга уровень АКТГ повышается, тогда как при синдроме эктопической продукции АКТГ — нет. Идентично при втором тесте, введение КТРГ при болезни Кушинга повышает уровень АКТГ, при синдроме эктопической продукции — нет. Комбинация дексаметазоновых тестов и КТРГ-стимулирующего теста приводит к диагностической точности 98 %. Также можно применять другие, менее распространенные тесты:

— взятие крови из нижней каменной вены и ее сравнение с периферической кровью. Этот тест можно проводить с или без введения КТРГ. Однако он инвазивный и очень дорогой.

— длительная инфузия дексаметазона в течение 7 ч (1 мг/час) — чувствительность 100 %, специфичность 90 %, диагностическая точность 98 %.

— определение сывороточного хромогранина А, который является маркером синдрома эктопической продукции АКТГ.

Синдром эктопической продукции часто встречается при опухолях легких. Так что это диктует выполнить рентгенологическое исследование легких. Рентгенография и КТ позволяют обнаружить опухоль легкого в 90 % случаев и бронхиальный карциноид в 36 % при рентгенографии и в 85 % при КТ. Опухоли, продуцирующие АКТГ, обычно имеют рецепторы к октреотиду и поэтому для диагностики может использоваться сцинтиграфия с октреотидом. Кроме того, для терапии таких опухолей можно использовать радиоактивный октреотид или соматостатин. Хирургическое лечение — метод выбора ранних стадий опухолей легких с синдромом Кушинга, что в последующем снимает симптомы. Некоторым пациентам можно провести двустороннюю адреналэктомию с последующей заместительной терапией ГКС и минералокортикоидами. Пациенты с тяжелой мышечной слабостью и неконтролируемой гипертензией — кандидаты на эту операцию. При неоперабельных опухолях применяют ингибиторы кортизола — митотан, аминоглютетимид, метирапон и кетоконазол. Митотан — эффективен в снижении уровня кортизола, но он очень токсичен и медленно начинает действовать. Аминоглютетимид — используется в ограниченных ситуациях, потому что не всегда эффективен. Обычно используется метирапон, особенно в комбинации с аминоглютетимидом. Препаратом выбора является кетоконазол в дозе 400–1200 мг/день, у немногих может быть гипoadrenalизм. Также может применяться октреотид.

**Синдром эктопической продукции АДГ.** Впервые описан у двух пациентов с раком легкого, у которых наблюдалась гипонатриемия. В 1968 г. был выделен аргинин-вазопрессин. С помощью радиоиммунного исследования удалось установить, что вазопрессин содержится в большинстве мелкоклеточных раках легкого, однако только у 3–15 % развивается этот синдром. Вазопрессин связывается с рецепторами в собирательных трубочках и восходящем колоне петли Генле. В результате этого реабсорбируется вода, а натрий идет в дистальный отдел нефрона. Опухолевые клетки продолжают выделять АДГ, несмотря на сниженную осмолярность, приводя в конечном счете к гипонатриемии. В клинической картине главными симптомами синдрома эктопической продукции АДГ являются водная интоксикация и гипонатриемия, снижение осмолярности крови, повышение осмолярности мочи вследствие повышенного содержания в ней натрия. Все это наблюдается при нормальном ОЦК (нет гиповолемии), при нормальной функции почек, надпочечников и щитовидной железы. У большинства пациентов нет никаких жалоб. Если они развиваются, то это связано с интоксикацией ЦНС — слабость, снижение аппетита, головная боль, снижение ментальной функции. При прогрессировании может быть делирий и судороги. При обнаружении у пациента с раком гипонатриемии необходимо выяснять ее причину. Первый шаг диагностической программы — это определение ОЦК. При синдроме эктопической продукции АДГ ОЦК в пределах нормы. При сердечной недостаточности, нефротическом

синдроме, злокачественном асците и серьезных заболеваниях печени гипонатриемия сочетается с гиперволемией. Гипонатриемия при нормальной ОЦК может быть при гипотиреозе, почечной патологии, болезни Аддисона, приеме некоторых лекарственных веществ. При обнаружении гиперпродукции АДГ следует искать этому причину. Это может быть заболевание ЦНС, легочные заболевания, прием некоторых лекарственных веществ. Синдром эктопической продукции АДГ ставится путем исключения других причин. Однако для лечения выяснение причины повышенной продукции АДГ не имеет существенного значения. Среди новообразований гиперпродукция АДГ встречается при мелкоклеточном раке легкого (75 %), немелкоклеточном раке легкого, опухолях головы и шеи. У многих людей гиперпродукция АДГ развивается после лечения мелкоклеточного рака легкого. Многие химиотерапевтические препараты (винкристин, винбластин, винорелбин, ифосфамид, циклофосфамид, цисплатин) могут вызвать транзиторное повышение АДГ.

Обычно после химиотерапии мелкоклеточного рака легкого проходит и синдром. Также снижают ОЦК и используют различные фармакологические средства. При уровне Na меньше 130 ммоль/л ежедневно из организма выводят 500 мл жидкости. Если это мероприятие не повышает Na выше 130 ммоль/л, то назначают демеклоциклин (в дозе 600–1200 мг/сутки), который является антагонистом вазопрессина. Также применяют фрудрокортизон, мочевины и литий. В тяжелых случаях (кома, судороги) можно применять гипертонические растворы с фуросемидом. Однако нельзя повышать Na слишком быстро, так как может быть центральный миелолиз моста.

**Опухолевая остеомалация.** Остеомалация у взрослых может быть при мальабсорбции, почечном тубулярном ацидозе, хронической почечной недостаточности. Опухолевая остеомалация характеризуется размягчением костей, гипофосфатемией, гиперфосфатурией, снижением уровня витамина Д. Обычно встречается в возрасте 30–40 лет. У пациентов наблюдается боль в костях, фосфатурия, почечная глюкозурия, гипофосфатемия, нормокальцемия, нормальная функция паратгормона, снижение 1,25-диоксивитамина Д<sub>3</sub> и повышение щелочной фосфатазы. Предположительный механизм остеомалации — это нарушение образования 1,25-диоксивитамина Д и секреция опухолевыми клетками фосфатурических веществ. Обычно встречается при доброкачественных мезенхимальных опухолях (гемангиомы, гемангиоперицитомы), реже — при раке предстательной железы и миеломной болезни. Лечение — удаление опухоли, применение больших доз витамина Д и фосфата.

**Опухолевая продукция кальцитонина.** Кальцитонин продуцируется С-клетками щитовидной железы. Кальцитонин предотвращает вымывание Ca из костей и увеличивает экскрецию Ca, натрия и фосфатов с мочой. Встречается при медуллярной карциноме щитовидной железы. По его уровню можно следить за течением заболевания. Также кальцитонин мо-

жет выделяться при мелкоклеточном раке легкого, карциноиде, раке груди, желудочно-кишечного тракта.

**Продукция гонадотропинов.** Из гонадотропинов у человека синтезируются ФСГ, ЛГ и ХГТ. ФСГ и ЛГ продуцируются гипофизом. ХГТ секретируется плацентой и в норме имеется только у беременных женщин. Из-за того, что уровень ФСГ и ЛГ варьирует в норме в широких пределах, для ПНС ценность представляет ХГТ. Основная проблема гиперпродукции гонадотропинов — это гинекомастия у мужчин. В таких ситуациях определяют уровень ХГТ, тщательно исследуют яички и делают рентгенографию грудной клетки. Основная причина повышения ХГТ — это герминогенные опухоли яичек и опухоли легких, но также ХГТ может выделяться при карциноме коры надпочечников, гепатоме, раке желудочно-кишечного тракта. Как и при всех герминогенных опухолях, эти пациенты чувствительны к химиотерапии.

**Другие гормонпродуцируемые опухоли.** Нетрофобластные негонадные опухоли могут выделять человеческий плацентарный лактоген. Это может проявляться повышением уровня эстрогена, ХГТ и гинекомастией. Человеческий плацентарный лактоген у небеременных женщин — это признак ПНС.

Опухоли поджелудочной железы, бронхиальный карциноид могут выделять рилизинг гормона роста, что приводит к акромегалии. Для лечения применяют аналоги соматостатина.

Опухоли легкого, толстой кишки, груди, яичников, шейки матки, гипернефрома может выделять пролактин, что у женщин приводит к галакторее.

Опухоли яичка могут выделять тиреоидстимулирующий гормон и приводить к тиреотоксикозу.

**Гипогликемия** обычно встречается при инсулиномах, но может также встречаться при саркомах, мезотелиомах. Механизмы гипогликемии различны — выделение инсулиноподобных факторов роста 1 и 2, гиперметаболизм глюкозы, массивное прорастание опухоли в печень, выделение веществ, стимулирующих выработку инсулина, пролиферация рецепторов к инсулину и секреция инсулина самой опухолью. Лечение паранеопластической гипогликемии — инфузия глюкозы, подкожное или внутримышечное введение глюкагона или высоких доз кортикостероидов.

**Гипергликемия** наблюдается при всех формах злокачественных опухолей (раке печени, ЖКТ, легких, гениталий, различного вида саркомах).

Развитие диабета как ПНС часто в течение многих лет предшествует клиническим симптомам опухоли. Основным фактором развития скрытого сахарного диабета является опухолевая ловушка, тормозящая секрецию инсулина и притупляющая чувствительность инсулярного аппарата к глюкозе. Сахарный диабет той или иной степени выраженности наблюдается при всех локализациях рака, однако чаще — при раке молочной железы и тела матки. Вот почему определение сахара в крови при проведении скри-

нинговых исследований имеет существенное значение для формирования групп повышенного онкологического риска.

Выраженная гипогликемия может иметь место при тяжелых поражениях печени, нарушении реабсорбции глюкозы при серьезных заболеваниях почек, опухолях надпочечников, гормонально активных опухолях поджелудочной железы (инсуломы). Гипогликемическое состояние наблюдается при бронхогенном раке, злокачественных опухолях поджелудочной железы, желудка, печени, феохромоцитоме, саркомах, фибро- и дерматофибросаркоме, липосаркоме, ретикулосаркоме, лейо- и лейомиосаркоме. Чаше оно обусловлено эктопической продукцией инсулиноподобного пептида. Гипогликемия может быть поздним симптомом злокачественного процесса, свидетельствующим о запущенности заболевания, т. к. в начальной стадии рака гипогликемия маскируется компенсаторным усилением глюконеогенеза.

## **СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ**

Сосудистые расстройства, осложняющие течение опухолевого заболевания, описаны более 100 лет тому назад. К ним относят мигрирующий тромбофлебит, паранеопластический абактериальный тромботический эндокардит, выпотной перикардит, кардиомиопатия при карциноидном синдроме, миокардиодистрофии.

**Мигрирующий тромбофлебит** (аллергический блуждающий флебит) — негнойное воспалительное заболевание сосудов, поражающее поверхностные вены нижних и верхних конечностей, в некоторых случаях — глубокие вены. Относится к группе системных гиперергических васкулитов. Заболевание поражает преимущественно мужчин молодого возраста.

Мигрирующий тромбофлебит обнаруживают в 31 % случаев рака тела и хвоста поджелудочной железы, а также при раке легкого, желудка, желчного пузыря, простаты; в единичных случаях — при раке мочевого пузыря, прямой кишки, шейки матки, меланоме, лимфосаркоме, миеломной болезни. Считают, что это осложнение развивается у 2–3 % всех пациентов со злокачественными опухолями. Примерно в  $\frac{1}{3}$  случаев развитие тромбофлебита предшествует выявлению опухоли и поэтому имеет важное диагностическое значение.

Для клинической картины характерно внезапное появление уплотнения различной длины по ходу поверхностных вен нижних конечностей. Кожа над пораженными участками гиперемирована, болезненна и отечна. Такие зоны попеременно возникают на разных венах, как бы «перескакивая» с одного места на другое. Иногда одновременно появляются несколько очагов воспалительного процесса на разных венах и конечностях, в том числе на руках. Общее самочувствие в большинстве случаев не страдает, иногда отмечается незначительное, но стойкое повышение температуры. При множественных поражениях сосудов — повышенная утомляемость и

слабость. Симптомы заболевания обостряются в летний период, усиливаются после продолжительного пребывания на ногах. В клиническом анализе крови обнаруживаются признаки воспаления: лейкоцитоз, повышение СОЭ. Течение болезни длительное, до нескольких лет и носит рецидивирующий характер. Из лабораторно-инструментальных методов применяют ультразвуковое исследование вен, коагулограмма, гистология. Причины появления тромбоза при опухолевых заболеваниях неизвестны.

Тромбоз, сопутствующий опухолевым процессам, отличается мигрирующим характером и рецидивирующим течением, осложняющимся повторными инфарктами легких, плохо поддающимся антикоагулянтной терапии. При радикальном удалении опухоли возможно стойкое излечение от тромбоза. Кроме того, используют следующие группы препаратов: антикоагулянты, антиагреганты; флеботоники; антибиотики (при наличии инфекционного компонента); противовоспалительные препараты; иммуномодуляторы; компрессионное белье.

Описаны единичные случаи сочетания рака шейки матки и молочной железы с множественным артериитом конечностей и гангреной пальцев кистей и стоп.

**Паранеопластический абактериальный тромботический эндокардит.** Развивается главным образом у пациентов со злокачественными опухолями желудка, поджелудочной железы, легких, матки. Абактериальный тромботический эндокардит может поражать все створки клапанов, чаще митрального и аортального. Патогенез синдрома точно не известен. Предполагают, что важную роль играет диссеминированное внутрисосудистое свертывание, активизация которого часто развивается при злокачественных новообразованиях. У значительной части пациентов можно обнаружить неспецифические дегенеративные изменения клапанного эндокарда. Фокальное обнажение основного вещества соединительной ткани и коллагеновых волокон вызывает адгезию и агрегацию тромбоцитов, образование фибрина и образование тромбов. Образующиеся вегетации редко вызывают дисфункцию клапанов, но могут служить источниками тромбэмболии. Они могут также инфицировать и вызывать развитие инфекционного эндокардита. В клинике часто паранеопластический абактериальный эндокардит остается нераспознанным. Предположить этот диагноз позволяет возникновение системной тромбэмболии при отсутствии других возможных причин, как, например, тромбоз глубоких вен, мерцательная аритмия, аневризма левого желудочка с тромбозом. Обнаружение вегетаций на клапанах сердца без таких клинических признаков инфекционного эндокардита, как спленомегалия, васкулиты, кожные проявления, лихорадка, также позволяет предположить абактериальный эндокардит. При этом заболевании посевы крови отрицательные, часто отсутствуют воспалительные изменения крови. Асептический тромботический эндокардит может сопровождаться «беспричинным» повышением температуры тела, иногда

до фебрильных цифр, не уступающим антибактериальной терапии. Таким образом, подозрение на возникновение абактериального тромботического эндокардита в случае «беспричинных» тромбэмболий позволяет в ряде случаев выявить ранее не диагностированную курабельную опухоль. Специфические методы лечения отсутствуют.

**Выпотной (экссудативный перикардит)** развивается иногда у пациентов с лимфогранулематозом и другими злокачественными лимфомами без специфического поражения сердечной сорочки. Такие перикардиты могут появляться в довольно ранней стадии болезни, плохо поддаются противоопухолевому лечению, но довольно быстро уступают кортикостероидным гормонам. Этим они, в частности, отличаются от послелучевых перикардитов, развивающихся обычно через довольно большой срок после облучения и не уступающих кортикостероидной терапии. В некоторых случаях патогенез выпотных перикардитов обусловлен нарушениями гемодинамики, вызванными сдавлением крупных сосудов увеличенными лимфатическими узлами средостения. У пациентов этой группы лучший терапевтический эффект достигается облучением пораженных лимфатических узлов или применением сочетанной химиотерапии. В клинической картине заболевания решающее значение имеет скорость образования жидкости в перикардальной полости, ее количество является второстепенным фактором. При медленном образовании экссудата происходит относительная адаптация, и даже его значительные объемы (более 1000 мл) могут не вызывать особых жалоб и ухудшения состояния пациента. Если происходит стремительное накапливание выпота, возможно развитие крайне тяжелой ситуации за несколько часов. Пациенты предъявляют жалобы на: боль в груди, усиливающаяся при глотании; кашель, охриплость голоса, икота; одышку, которая при выпотном перикардите резко усиливается в лежачем положении, вплоть до удушья. Для ее уменьшения пациенты принимают характерное сидячее положение с упором рук на колени или положенную на них подушку. Объективно при обследовании выявляются следующие симптомы: бледность с синюшным оттенком кожи лица и верхней половины туловища. Одновременно появляется отечность данных областей, набухшие вены шеи; может не определяться сердечный толчок; глухость сердечных тонов при аускультации; тахикардия, возможно появление парадоксальной пульсации (ослабление пульса на вдохе); увеличение границ печени; на рентгенограмме органов грудной клетки видна расширенная сердечная тень и выпрямление его дуг, что формирует характерную картину «треугольного сердца». При рентгеноскопии отмечается уменьшение сердечной пульсации. Стремительное образование выпота между перикардиальными листками, даже при его небольшом количестве (до 300 мл), может стать причиной развития опасного для жизни состояния — тампонады сердца. Происходит сдавливание сердца скопившейся жидкостью с выраженным нарушением его моторной функции (снижения сердечного выброса) вплоть до



острой сердечной недостаточности и смертельного исхода. Признаки тампонады сердца — резкое усиление выраженности всех симптомов перикардита (отека, который может принять характер асцита, одышки), к которым присоединяется нарушение сознания (возбуждение или подавленность, страх смерти). В дальнейшем, при отсутствии срочной помощи, возможна потеря сознания, коллапс и летальный исход.

**Кардиомиопатия при карциноидном синдроме.** Карциноид — это опухоль, состоящая из высококодифференцированных клеток, содержащих секреторные гранулы, в которых происходит синтез серотонина, дофамина и гистамина. Весь класс этих опухолей получил название АПУД (Amine Precursors Uptake Decarboxylation). Эти опухоли могут быть как доброкачественными, так и злокачественными. Опухоль проявляется карциноидным синдромом: приливы (провоцируются приемом алкоголя и обильной пищей), поносы, поражение створок клапанов, бронхоспазмы, телеангиэктазии, гипотонические кризы. Биологически активные вещества вызывают эндокардиальный фиброз правого желудочка и краевой фиброз трикуспидального клапана и клапана легочной артерии. Формируется органическая трикуспидальная недостаточность и клапанный легочной стеноз. Карциноид, расположенный в бронхах, вызывает поражение эндокарда левого желудочка, митрального и аортального клапанов. Наиболее часто поражаются правые отделы сердца. Развивается вторичная рестриктивная кардиомиопатия и правожелудочковая диастолическая сердечная недостаточность. Обращает на себя внимание выраженность недостаточности по большому кругу кровообращения при отсутствии легочной гипертензии и левожелудочковой недостаточности. На ЭКГ регистрируют изменения зубца Т, тахикардию. При ультразвуковом исследовании сердца выявляют типичные клапанные изменения, увеличение полости правого желудочка, диастолическую сердечную недостаточность, увеличение диаметра нижней полой вены, отсутствие спадения ее на вдохе, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки. Диагноз карциноидного синдрома подтверждается повышением в суточной моче уровня метаболита серотонина—5-гидроксииндолуксусной кислоты.

**Паранеопластические миокардиодистрофии.** К этиологическим факторам паранеопластических миокардиодистрофий относятся: опухоли кишечника, поджелудочной железы (65 %), реже — бронхов, надпочечников, нервной системы, рак щитовидной железы, злокачественные опухоли надпочечников. Патогенез развития миокардиодистрофий многогранен. Могут иметь роль обменно — эндокринные нарушения. При катехоламинных дистрофиях миокарда, тиреотоксикозе, феохромоцитоме чрезмерное адренергическое воздействие на сердце сопровождается повышением перекисного окисления липидов и повреждением мембран кардиомиоцитов и лизосом, приводит к выделению лизосомальных протеолитических ферментов и нарушению ферментных систем катионного транспорта.

Важным звеном в патогенезе миокардиодистрофий является нарушение белкового обмена с изнашиванием сократительных белков, снижением утилизации и ресинтеза макроэргических фосфатов, что приводит к нарушению преобразования химической энергии АТФ в механическую энергию мышечного сокращения. При эндогенной раковой интоксикации нарушаются процессы клеточного дыхания, окислительного фосфорилирования и трансмембранного обмена катионов, в связи с чем снижаются образование энергии в миокарде и эффективность ее использования функционирующими структурами миокарда. Изменения обмена при миокардиодистрофиях могут иметь разную степень выраженности — от легких и обратимых, до тяжелых, приводящих к резкому нарушению сердечной деятельности. Миокардиодистрофии проявляются болями в сердце по типу кардиалгии, аритмиями, реже развивается сердечная недостаточность.

Миокардиодистрофии при раке щитовидной железы развиваются на фоне гормональных нарушений, проявляющихся гипотиреозом или гипертиреозом.

*Миокардиодистрофия при тиреотоксикозе* повышается температура тела, возрастает систолическое и пульсовое АД, отмечается усиление пульсации аорты, сонных и бедренных артерий, иногда усиливается верхушечный толчок, определяется учащенный, высокий, скорый и полный пульс. Первые симптомы собственно миокардиодистрофии субъективные. Появляются жалобы на одышку при физической нагрузке, иногда на колющие боли, реже на ощущение перебоев в работе сердца. В этот период I тон сердца имеет повышенную звучность, может определяться функциональный систолический шум, отмечается выраженная тахикардия, редко экстрасистолия (в основном суправентрикулярная). На ЭКГ чаще выявляется повышение амплитуды зубцов Р и R, в меньшей степени зубцов Т, интервал Q–Т укорочен. Если лечение тиреотоксикоза не проводится, то одышка прогрессирует, переносимость пациентом физической нагрузки снижается, над сердцем выслушивается систолический шум, чаще возникает экстрасистолия, появляется постоянная тахисистолическая мерцательная аритмия, которой могут предшествовать пароксизмы мерцания предсердий, и развивается сердечная недостаточность с признаками застоя в легких, а затем и в большом круге кровообращения (увеличение печени, отеки, иногда асцит). В этой стадии болезни на ЭКГ отмечаются снижение амплитуды, иногда деформация зубцов Р и комплекса QRS, уплощение или инверсия зубца Т, появление выраженного зубца U, снижение сегмента ST, удлинение интервала Q–Т. Весь указанный симптомокомплекс обозначают как тиреотоксическое сердце. Устранение тиреотоксикоза в стадии тяжелых нарушений кровообращения может привести к значительному снижению степени сердечной недостаточности.

*Миокардиодистрофия при гипотиреозе* развивается постепенно и проявляется преимущественно симптомами снижения сократительной функции сердца, к которым следует относить и ранние признаки снижения

сердечного выброса — жалобы пациентов на слабость, утомляемость, зябкость конечностей, предшествующие появлению одышки при физической нагрузке. Характерна постепенно нарастающая брадикардия, но в случае возникновения мерцательной аритмии (обычно у пациентов пожилого возраста) этот симптом утрачивает диагностическое значение, т. к. возможны экстрасистолический и даже тахисистолический варианты аритмии. Перкуторно и рентгенологически обнаруживается увеличение размеров сердца. Патогномоничным для гипотироза является выпот в перикард, даже массивный. Тоны сердца приглушены. На ЭКГ отмечается снижение вольтажа всех зубцов, особенно Р и Т, иногда инверсия зубца Т; комплекс QRS нередко деформирован за счет нарушений внутрижелудочковой проводимости.

*Миокардиодистрофия катехоламинная (m. catecholaminica)* При катехоламиновых дистрофиях миокарда (феохроцитоме) чрезмерное адренергическое воздействие на сердце сопровождается повышением перекисного окисления липидов и повреждением мембран кардиомиоцитов и лизосом, приводит к выделению лизосомальных протеолитических ферментов и нарушению ферментных систем катионного транспорта. Проявляется болями в области сердца, тахикардией, экстрасистолией.

Обычно устранение патологической причины ведет к постепенной нормализации ультраструктур миокардиальной клетки, что обусловлено внутриклеточными регенераторными процессами. Пациентам рекомендуется исключить физическое и психоэмоциональное перенапряжение. Диета должна быть богата витаминами и белками. Коррекция электролитных нарушений проводится назначением препаратов калия, магния (калия хлорид, панангин или аспаркам) и богатыми солями калия продуктами (изюм, курага, чернослив, капуста, печеный картофель). При нарушениях ритма препаратами выбора являются бета — адреноблокаторы в индивидуально подобранных дозах. Широко используются средства, улучшающие метаболические процессы в миокарде: тиотриазолин, милдронат, триметазидин, витамины группы В.

## ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Гематологические паранеопластические синдромы встречаются довольно часто и обусловлены опосредованным влиянием опухоли на гемопоэз. Этиология этих синдромов до конца не ясна.

**Анемия.** Анемия хронических заболеваний развивается практически у всех пациентов с онкологической патологией на различных стадиях заболевания. В первую очередь это наблюдается у пациентов с солидными опухолями (рак легкого, молочной железы). В ее патогенезе имеют значение различные факторы: нарушение утилизации железа, уменьшение продолжительности жизни эритроцитов, угнетение гемопоэза, относительная

недостаточность продукции эритропоэтина. Во всех звеньях патогенеза активное участие принимают цитокины. Костный мозг не в состоянии адекватно повысить продукцию клеток эритроидного ряда для компенсации снижения продолжительности жизни эритроцитов. Это обусловлено:

- нарушением эритропоэтиновой регуляции;
- уменьшением количества доступного железа;
- дефектом на этапе переноса железа в созревающие эритроидные клетки (захватом железа мононуклеарными фагоцитами);
- сниженной способностью клеток-предшественниц эритроидного ряда к утилизации железа, поступающего в костный мозг.

Эндогенное железо, выделяющееся при распаде эритроцитов, задерживается в клетках ретикулоэндотелиальной системы и не поступает в созревающие эритробласты костного мозга. Происходит снижение уровня сывороточного железа в крови и увеличение его запасов в костном мозге. Кроме того, отмечается уменьшение количества связанного железа и снижение уровня насыщенных трансферринов.

В физиологических условиях снижение концентрации гемоглобина приводит к увеличению секреции эритропоэтина. Это наблюдается и при онкологических заболеваниях, однако повышение продукции эритропоэтина неадекватно степени анемии. Несмотря на нарушения эритропоэтиновой регуляции, уровень эритропоэтина выше, чем у здоровых лиц. Таким образом, наряду с относительным снижением количества этого гормона, имеет значение нарушение ответа эритроидных клеток-предшественниц на эритропоэтин.

В ряде случаев в патогенезе анемии хронических заболеваний у пациентов со злокачественными опухолями играют роль и другие факторы:

- дефицит фолиевой кислоты, связанный с увеличением потребности в фолатах и нарушениями питания;
- уменьшение количества эритроидных клеток-предшественниц в связи с метастатическим поражением костного мозга и вторичным миелофиброзом.

В большинстве случаев анемия хронических заболеваний развивается в течение одного-двух месяцев, характеризуется легким течением (концентрация гемоглобина более 90 г/л) и не прогрессирует. Уровень гемоглобина ниже 80 г/л указывает на то, что развитие анемического синдрома, наряду с хроническим воспалением, принимают участие и другие факторы (кровотечения, обширное метастатическое поражение костного мозга, депрессия гемопоэза на фоне химиотерапии и/или лучевой терапии).

У половины пациентов анемия носит нормохромный нормоцитарный характер, в остальных случаях отмечаются гипохромия и микроцитоз, которые обычно выражены умеренно. Часто наблюдается упорная длительная анемия с единичными нормобластами. Могут отмечаться умеренные анизоцитоз и пойкилоцитоз, однако их выраженность ниже, чем при железодефицитной анемии. Содержание ретикулоцитов в пределах нормы. Часто в клиническом анализе крови отмечаются изменения, связанные с ос-

новным заболеванием (лейкоцитоз, изменения лейкоцитарной формулы, выраженное увеличение СОЭ и т. д.).

Для анемии хронических заболеваний характерно снижение содержания железа в сыворотке крови, уменьшение уровня общих, насыщенных и ненасыщенных трансферринов. Концентрация сывороточного ферритина в норме и уменьшается только при сочетании анемии хронических заболеваний с железодефицитной анемией. Из других лабораторных показателей следует отметить снижение содержания альбумина, повышение уровня фибриногена и цитокинов (ФНО, интерлейкин-1 и интерлейкин-6).

При исследовании миелограммы часто выявляется реактивная гиперплазия миелоидного ростка, что приводит к увеличению лейко/эритробластического соотношения. В ряде случаев повышение индекса лейко/эритро обусловлено снижением количества клеток эритроидного ряда; возможна также задержка их созревания. Характерно уменьшение уровня сидеробластов, увеличение содержания железа в клетках ретикулоэндотелиальной системы. У 20 % пациентов с солидными опухолями обнаруживаются метастазы в костном мозге. В большинстве случаев изменения миелограммы при анемии хронических заболеваний у пациентов со злокачественными опухолями не имеют диагностического значения.

Наиболее важными прогностическими факторами при анемии хронических заболеваний у пациентов со злокачественными опухолями являются концентрация гемоглобина, уровень эритропоэтина и ферритина.

Анемия хронических заболеваний купируется при успешном лечении основной нозологической формы. При сохраняющемся анемическом синдроме необходимо думать либо о другой причине, либо о смешанном генезе анемии. Наиболее частыми причинами стойкой анемии у пациентов со злокачественными опухолями являются кровопотеря или миелосупрессия, обусловленная проведением химиотерапии и/или лучевой терапии.

Основой лечения любой анемии, связанной с опухолевым процессом, является лечение самой опухоли. При значительном снижении гемоглобина (менее 80 г/л) пациентам показано проведение гемотрансфузий. Последние позволяют быстро поднять уровень гемоглобина, однако обладают кратковременным эффектом. Переливание эритроцитарной массы сопровождается риском развития целого ряда нежелательных явлений. Альтернативные средства лечения анемий зависят от их патогенетического типа. Для анемий, связанных с дефицитом витаминов или железа патогенетической терапией является восполнение такого дефицита. Для В<sub>12</sub>-дефицитной анемии достаточной терапией в нетяжелых случаях является введение препаратов этого витамина в дозе 100–200 мкг ежедневно в течение 1 недели с последующим переходом на введение через день до достижения полной гематологической ремиссии (нормализация кроветворения и купирование анемии). В тяжелых случаях (снижение эритроцитов менее  $1 \times 10^{12}$ /л, неврологическая симптоматика) используется от 300 до 1000 мкг цианкобала-

мина в течение 2 нед. с дальнейшим переходом на поддерживающий режим до достижения стойкой ремиссии. При дефиците фолиевой кислоты, последнюю назначают по 3 мг ежедневно на 1 мес.

При развитии железодефицитной анемии необходимо применение препаратов железа. Коррекция диеты с учетом повышенного содержания в продуктах железа необходима, но недостаточна для лечения развившейся анемии. Для коррекции данного синдрома достаточно поступления в организм от 30 до 100 мг двухвалентного железа в сутки. На сегодняшний день существует масса препаратов железа. По их составу выделяют препараты солей железа (сульфат, глюконатом, хлорид, фумарат, глицин сульфат), которые содержат двухвалентное железо, и комплексные соединения (полимальтозные и белково-сукцинатные комплексы), содержащие трехвалентное железо. Некоторые из этих препаратов выпускаются в сочетании с витаминами (С, В<sub>12</sub>, фолиевой кислотой), что усиливает всасывание из ЖКТ. В целом, при пероральном приеме с учетом усиления всасывания железа в кишечнике при его дефиците, лишь 23–30 % препарата попадает в системный кровоток. На всасывание солей железа влияют пищевые продукты и некоторые препараты. Так, фитины (рис, соя), фосфаты (рыба, морепродукты), танин (чай, кофе) способны значительно уменьшить биодоступность указанных препаратов и соответственно эффективность лечения. Применение тетрациклина, альмагеля, солей магния одновременно с препаратами железа способно уменьшить всасывание последнего. Все это необходимо учитывать при назначении лечения и разделять прием солей железа с продуктами, способными повлиять на всасывание. Препараты комплексных соединений железа таких недостатков лишены. Суточная доза препаратов железа при приеме через рот должна составлять 100–300 мг. Парентеральное введение (возможно только для комплексных препаратов) не обладает преимуществами по эффективности или скорости достижения эффекта по сравнению с энтеральным приемом. В связи с этим показания к применению парентеральных препаратов ограничиваются ситуациями нарушения всасывания в кишечнике или невозможностью приема пищи и непереносимостью различных энтеральных форм. Длительность лечения препаратами железа должна составлять не менее 1–1,3 мес. для восстановления тканевых запасов этого микроэлемента. Из побочных эффектов терапии стоит отметить тошноту, анорексию, металлический привкус во рту, запоры, реже — поносы.

При развитии сидероахрестической или железоперераспределительной анемии применение препаратов железа противопоказано. Кроме лечения основного патологического процесса, в случаях перегрузки железом рекомендуется назначение дефероксамина — препарата, образующего стабильный комплекс с трехвалентным железом.

Для гемолитических анемий, с учетом иммунного механизма их развития, показано применение глюкокортикоидов. При неэффективности та-

кого подхода используют иммунодепрессанты или спленэктомию. Для лечения данного состояния также используют антигормоны (даназол), моноклональные антитела к лимфоцитам (ритуксимаб, алемптузумаб), иммуноглобулины. Описано также применение методов эфферентной терапии.

Более подробно хотелось бы остановиться на лечении анемий, связанных с костномозговой недостаточностью. Для лечения этого типа анемий были созданы рекомбинантные эритропоэтины — аналоги человеческого цитокина, обеспечивающего созревание клеток эритроидного ряда от этапа бурст-образующей единицы до эритроцита. Применение названных препаратов, как показали многочисленные исследования, приводит к достоверному повышению качества жизни пациентов и уменьшает вероятность гемотрансфузий. Вместе с тем, за последнее десятилетие применение эритропоэтинов сопровождается значительными побочными эффектами. Наряду с очевидным эффектом терапии эритропоэтинами на качество жизни и частоту гемотрансфузий, о чем говорилось выше, были подтверждены риски нежелательных явлений и смерти пациентов от прогрессирования опухолей.

Таким образом, роль рецепторов эритропоэтинов на негемопоэтических клетках, в том числе на опухолевых, требует дальнейшего выяснения. В связи с этим эритропоэтины могут применяться только у пациентов с анемией, являющейся осложнением химиотерапии. Начало терапии возможно при гемоглобине ниже 100 г/л (анемия >1 ст.) или при анемии 1 ст., сопровождающейся выраженной клинической симптоматикой. Необходимо отметить, что у пациентов с потенциально излечимыми опухолями употребления эритропоэтинов следует избегать.

**Эритроцитоз.** Эритроцитозом называется увеличение количества эритроцитов в периферической крови, сочетающееся с повышением концентрации гемоглобина, показателей гематокрита и массы циркулирующих эритроцитов выше нормальных возрастных и физиологических значений.

Лабораторными признаками эритроцитоза являются: увеличение количества эритроцитов в периферической крови выше  $5,0 \times 10^{12}/л$  у женщин и более  $5,5 \times 10^{12}/л$  у мужчин, концентрации гемоглобина выше 164 г/л у женщин и 172 г/л у мужчин, показателя массы циркулирующих эритроцитов выше 32 мг/кг у женщин и более 36 мг/кг у мужчин, гематокрита соответственно выше 0,47 и 0,48 ( $2,9 \pm 13,14$ ).

Эритроцитоз чаще встречается при почечной карциноме из-за повышенной продукции эритропоэтина. К эритроцитозу также могут приводить кисты почек. При опухоли Вильмса и гемангиоме почки эритроцитоз встречается редко. Эритроцитоз также может быть при гепатоме, мозжечковой гемангиобластоме, феохромоцитоме, опухолях коры надпочечников (также из-за повышенного образования эритропоэтина). Опухоли коры надпочечников и вырелизирующие опухоли яичников могут выделять андрогены, что приводит к повышению количества эритроцитов. Действие эритропоэтина могут усиливать простагландины, так что опухоли с про-

дукцией простагландинов также могут приводить к эритроцитозу. Следует проводить дифференциальную диагностику с эритроцитозом неопухолевого генеза. При истинной полицитемии (polycythemia vera) обычно наблюдается повышенное количество лейкоцитов, тромбоцитов и спленомегалия. Эритроцитоз может быть при гемоглобинопатиях, повышенном содержании карбоксигемоглобина. Опухолевый эритроцитоз обычно не требует лечения, однако если очень высокий гематокрит (55 % для мужчин и 50 % для женщин), проводят кровопускания. Уровень эритроцитов можно использовать для контроля за лечением опухоли.

**Лейкемоидные реакции** при злокачественных новообразованиях развиваются в результате общего действия опухолевого процесса или продуктов распада опухоли, при метастазировании в костный мозг вследствие раздражения миелоидного и эритроидного ростков кроветворения. При этом в крови может отмечаться сдвиг влево до промиелоцитов и миелоцитов.

**Гранулоцитоз.** Гранулоцитоз с повышением количества лейкоцитов больше  $15 \times 10^9/\text{л}$  часто наблюдается у 40 % пациентов с раком легкого излокачественными опухолями ЖКТ, у 20 % пациентов с раком молочной железы, у 30 % пациентов с раком яичников и злокачественными опухолями головного мозга, у 10 % пациентов с раком почки. Риск развития гранулоцитоза возрастает по мере роста опухоли. У половины пациентов гранулоцитоз обусловлен не паранеопластическим синдромом, а инфекцией, распадом опухоли, лечением глюкокортикоидами или другими причинами. У остальных пациентов в моче и сыворотке обнаруживаются белки, стимулирующие пролиферацию костномозговых клеток. Показано, что в ряде случаев рака легкого и рака мочевого пузыря сами опухоли и полученные из них клеточные линии продуцируют Г-КСФ, ГМ-КСФ и ИЛ-6. Гранулоцитоз при опухолях характеризуется зрелыми нейтрофилами, что отличает его от хронического миелоцитарного лейкоза, где появляются незрелые клетки, базофилы, эозинофилы, снижается ЩФ в лейкоцитах, повышается витамин  $B_{12}$  и способность к его связыванию, имеется филадельфийская хромосома. Гранулоцитоз не требует лечения и разрешается вместе с устранением опухоли.

**Гранулоцитопения.** Гранулоцитопения может появляться в связи с химиотерапией, радиотерапией и прорастанием опухоли в костный мозг. Механизм его — опухоль продуцирует вещества, которые угнетают гранулопоэз. При болезни Ходжкина могут выделяться антитела против гранулоцитов. Лечение — применение колониестимулирующего фактора гранулоцитов, колониестимулирующего фактора гранулоцит-макрофагов.

**Эозинофилия и базофилия.** Эозинофилией называют состояния, при которых содержание эозинофилов в крови составляет 15 % и более (нормальное содержание эозинофилов в крови у взрослых составляет  $20,0\text{--}300,0 \times 10^9/\text{л}$ , или 0,5–5 % от всех лейкоцитов), обычно при увеличении общего числа лейкоцитов.



Эозинофилия обычно часто сопровождает опухолевые заболевания, особенно системы крови (эозинофильный лейкоз, лимфома, хронические миелопролиферативные заболевания), лимфогранулематоз, лимфомы. Эозинофилия наблюдается иногда при раке легкого, поджелудочной железы, раке толстого кишечника, матки и некоторых других опухолях. Возможны ситуации, когда эозинофилия предшествует развитию клинической симптоматики онкологического заболевания. Опухолевые клетки продуцируют фактор, который селективно вызывает образование эозинофилов. Также эозинофилию объясняют выделением колониестимулирующего фактора гранулоцит-макрофагов, ИЛ-3, ИЛ-5. Высокая эозинофилия приводит к симптомам, подобным при синдроме Леффлера, который характеризуется узелковыми инфильтратами в легких, кашлем и лихорадкой.

Базофилы — самые малочисленные клетки в периферической крови, количество их составляет менее 1 % всех лейкоцитов. Базофилия — это повышение количества базофилов более  $0,15-0,2 \times 10^9/\text{л}$ . Базофилия обычно встречается при хроническом миелолейкозе, миелофиброзе, истинной полицитемии, лимфогранулематозе и редко является клинически значимой.

**Тромбоцитоз.** Вторичный тромбоцитоз — состояние организма, при котором повышение уровня тромбоцитов в крови происходит вследствие хронического заболевания. При нем тромбоциты функционируют нормально, а причиной самого заболевания является какое-то другое отклонение. Тромбоцитозом считается уровень тромбоцитов выше  $400 \times 10^9/\text{л}$ . Количество тромбоцитов не является определяющим для диагноза, но вторичные причины вызывают обычно умеренный тромбоцитоз за исключением особых ситуаций, таких как тяжелые инфекции, при которых уровень тромбоцитов может достигать  $1000 \times 10^9/\text{л}$ . Причины вторичных тромбоцитозов многочисленны. Тромбоцитоз встречается при многих миелопролиферативных заболеваниях, включая истинную полицитемию и хронический миелогенный лейкоз, онкологических заболеваниях, чаще всего раке желудка, легких, яичников. Опухолевые клетки выделяют биологически активные вещества, которые активируют выработку тромбоцитов. Тромбоцитоз при опухолях очень редко приводит к тромбозам и кровотечениям и лечения обычно не требуется.

**Тромбоцитопения.** В тех случаях, когда количество тромбоцитов менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ , следует констатировать тромбоцитопению. Тромбоцитопения встречается при хроническом лейкозе, лимфомах, болезни Ходжкина. В случае злокачественных опухолей причиной тромбоцитопении может быть: инфильтрация опухоли в костный мозг; вытеснение мегакариоцитарного ростка опухолевыми клетками; угнетение костного мозга токсинами; образование аутоантител к тромбоцитам с развитием иммунной тромбоцитопении разрушения; увеличение селезенки с возникновением тромбоцитопении перераспределения; химиотерапия; лучевая терапия; ДВС-синдром. Первым признаком тромбоцитопении считается появление

капиллярных безболезненных кровоизлияний (синяков или пятен), после чего к ним присоединяются «беспричинные» кровотечения из носовых ходов, десен, слизистых оболочек, органов пищеварения, появление крови в моче и кале. Тромбоциты после химиотерапии могут упасть до уровня 25 000 и ниже. В таком случае делают переливание тромбоцитарной массы. Большинство из препаратов, восстанавливающих уровень тромбоцитов, являются гормональными, а их дозировка зависит от степени тромбоцитопении (триамцинолон, дексаметазон, преднизолон, гидрокортизон). Отличным кровоостанавливающим эффектом обладает аминокaproновая кислота. Для укрепления стенок сосудов используется аскорутин и многочисленные растительные отвары (например, крапивы, лагохилуса и т. д.)

**Коагулопатии и ДВС.** Основные нарушения в системе свертывания крови у пациентов со злокачественными новообразованиями — это повышенный уровень фибрина, продуктов деградации фибриногена, тромбоцитоз, гиперфибриногемия, ДВС с фибринолизом. Все это может сопровождаться повышенным синтезом факторов свертывания крови и тромбоцитов. ДВС с потреблением тромбоцитов и факторов свертывания крови бывает редко, обычно при остром промиелоцитарном лейкозе или аденокарциноме. ДВС характеризуется нормальным протромбиновым временем, тромбоцитопенией, гипофибриногемией. У 90 % пациентов повышено количество тромбоцитов. Самый ценный тест для диагностики ДВС — это определение продуктов деградации фибрина. Главное в ведении пациентов с ДВС — это определение факторов свертывания крови и лечение ими. Применяют сочетание факторов свертывания крови, тромбоциты с гепарином. Монотерапия гепарином противоречива и обычно используется при хроническом течении ДВС. Также применяют антиагреганты, ингибиторы и активаторы фибринолиза, но эффективность их не доказана. Противопоказана эпсилон-аминокaproновая кислота. Самое главное — лечение опухоли.

**Лейкемоидные реакции** при злокачественных новообразованиях развиваются в результате общего действия опухолевого процесса или продуктов распада опухоли, при метастазировании в костный мозг, вследствие раздражения миелоидного и эритроидного ростков кроветворения. При этом в крови может отмечаться сдвиг влево до промиелоцитов и миелоцитов.

## **РЕВМАТИЧЕСКИЕ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ**

Ревматические паранеопластические синдромы наиболее часто возникают при низкодифференцированных злокачественных новообразованиях эпителиального происхождения и опухолевом поражении иммунной системы. Ревматические ПНС сопровождают рак молочной железы, нефрокарциному, бронхогенный рак легкого, рак яичников, матки, предстательной железы, реже — рак пищевода, поджелудочной железы, яичек.

Ревматические ПНС могут предшествовать возникновению местных симптомов опухоли за несколько месяцев или даже лет, могут развиваться на фоне клинической картины опухоли. Эти синдромы не находятся в прямой зависимости от объема опухоли и количества метастазов. Один и тот же ревматический ПНС может быть признаком опухоли различной локализации и неодинакового морфологического строения. Однако для метастазирующих и рецидивирующих опухолей характерна однотипность ревматических симптомов и исходной опухоли. В некоторых случаях они возникают после оперативного лечения злокачественного новообразования (в том числе иногда через несколько лет), что может быть связано с развитием метастазов первичной опухоли либо с появлением нового очага злокачественного роста той же или другой локализации. Отмечено также, что у одного и того же пациента последовательно возникающие на протяжении жизни (метахронные) опухоли разной локализации способны вызывать различные паранеопластические ревматические синдромы.

В ответ на поступающие в кровоток «чужеродные» опухолевые антигены и метастазирующие злокачественные опухолевые клетки развиваются гиперергические иммуновоспалительные реакции реактинового, иммунокомплексного либо аутоиммунного типа. Кроме того, под влиянием продуктов обмена неоплазмы, в нормальных тканях образуются неоантигены, которые тоже запускают иммунные реакции. Характер ревматического ПНС определяется как антигенными свойствами опухоли, так и индивидуальными иммунными реакциями пациента. Эти реакции могут быть как генетически детерминированными, так и приобретенными, вследствие дисбаланса звеньев иммунной системы. Кроме того, существуют общие этиологические факторы и генетическая предрасположенность в развитии ревматических заболеваний и опухолей. В пользу этого свидетельствует трансформация синдрома Шегрена в В — клеточную лимфому. Также имеет значение активация латентной вирусной инфекции, роль которой не исключается в развитии ревматических воспалительных реакций у пациентов со злокачественными новообразованиями. В патогенезе могут принимать участие обменные нарушения, вызываемые опухолью, например, гиперкальциемия, гиперурикемия.

Опухоль может стать причиной как острой, так и хронической воспалительной реакции с патологическими изменениями соединительной ткани и сосудов в различных органах и системах.

При появлении у пациентов симптомов ревматической реакции о наличии ПНС могут свидетельствовать:

- первые проявления системных заболеваний соединительной ткани и полиартрита у пациентов старше 50 лет и, напротив, появление в молодом возрасте признаков заболеваний, встречающихся в пожилом возрасте (болезни Хортона, ревматической полимиалгии);

- несоответствие тяжелого общего состояния пациента и высоких лабораторных показателей активности воспалительного процесса, с одной стороны, и относительно умеренно выраженных признаков артрита и других ревматических проявлений — с другой;

- отсутствие отдельных типичных клинических и лабораторных признаков, характерных для системного заболевания соединительной ткани, реактивного или ревматоидного артрита;

- отсутствие полового диморфизма, типичного для некоторых ревматических заболеваний (системная красная волчанка у мужчин или анкилозирующий спондилоартрит у женщин);

- упорное течение, нехарактерное для конкретного ревматического заболевания, быстрое прогрессирование клинических проявлений;

- немотивированное резкое ухудшение общего состояния пациента на фоне стабилизации ревматического процесса, а также появление новых, не свойственных данному заболеванию симптомов, обусловленных локальным ростом опухоли или развитием ее метастазов;

- лихорадка, устойчивая к лечению антибиотиками и противовоспалительными препаратами;

- резистентность ревматического заболевания к специфической противовоспалительной терапии, появление новых, не свойственных данному ревматическому заболеванию симптомов, обусловленных локальным ростом опухоли или развитием ее метастазов.

При расспросе пациента важно обратить внимание на возможную анорексию, отвращение к мясной пище, прогрессирующее похудание, упорную боль в животе, костях, мелену, рвоту кровью или «кофейной гущей», приступообразный мучительный кашель, кровохарканье, кровянистые выделения из влагалища, гематурию, указание в анамнезе на онкологическое заболевание, лучевую и химиотерапию, проводимые по этому поводу.

Таким образом, ориентирующие признаки, касающиеся, в частности, времени появления и особенностей клинического течения ревматических заболеваний позволяют заподозрить паранеопластический процесс и обосновать диагностический поиск с целью исключения злокачественного новообразования, в том числе с использованием специфических лабораторных параметров — альфафетопротеина, карциноэмбрионального антигена и других маркеров злокачественной трансформации (в частности, у мужчин специфического простатического антигена и антигена Ca-125) и др..

### **Клинические формы ревматического ПНС**

1. Гипертрофическая остеоартропатия.
2. Артриты.
3. Псевдосклеродермический ПНС.
4. Дерматополимиозит.
5. Волчаночноподобный синдром.
6. Синдром Шегрена.

7. Анкилозирующий спондилоартрит.
8. Синдром пальмарного фасциита.
9. Мигрирующий тендовагинит.
10. Ревматическая полимиалгия.
11. Стеатонекротический полиартрит.
12. Гиперкальциемическая артропатия.
13. Узловатая эритема.
14. Болезнь Вебера-Крисчена.

**Гипертрофическая остеоартропатия (болезнь Мари–Бамберга)** — это поражение опорно — двигательного аппарата, проявляющееся деформацией пальцев в виде «барабанных палочек», изменением ногтей в виде часовых стекол, гипертрофическими периоститами преимущественно длинных трубчатых костей, артралгиями или артритами с выпотом в полость суставов.

Является одним из признаков бронхогенного рака легких, особенно его периферической формы. Частота гипертрофической остеоартропатии при бронхогенном раке легкого составляет 7–20 %. 90 % всех гипертрофических остеоартропатий обусловлено бронхогенным раком. Другие причины: мезотелиома плевры, лимфогранулематоз, опухоли желудочно — кишечного тракта. Неопухолевые причины: врожденные пороки сердца синие, инфекционный эндокардит, неспецифический язвенный колит, амилоидоз, хроническая обструктивная болезнь легких, туберкулез, бронхоэктазы. Одной из отличительных черт данного синдрома при неопухолевых заболеваниях является длительное (в течение лет) развитие характерных изменений костно-суставного аппарата, в то время как при злокачественных новообразованиях этот процесс исчисляется неделями и месяцами. После радикального оперативного лечения рака синдром Мари — Бамбергера регрессирует и полностью исчезает в течение нескольких месяцев.

Причиной специфических изменений пальцев в гиперпластическом процессе надкостницы может быть токсическое влияние гуморального опухолевого фактора. Причиной образования «барабанных палочек» являются отек мягких тканей, сужение кровеносных сосудов, пролиферация фибробластов и разрастание коллагена. Надкостница поражается преимущественно в концевых отделах длинных трубчатых костей, а также в пястных, плюсневых костях, основных и средних фаланг. Периостальные наложения окружают кость со всех сторон, имеют гладкую или слегка шероховатую поверхность. Они быстро оссифицируются. На рентгенограммах определяется узенькая плотная полоска, отделенная от компактного коркового вещества диафиза светлым промежутком. Но при длительном течении процесса периостальные наложения сливаются с диафизом кости в единую костную массу.

Клинически гипертрофическая остеоартропатия проявляется сильными жгучими болями в костях конечностей, особенно верхних, отеком и ту-

гоподвижностью суставов пальцев, мышечной слабостью, цилиндрическим расширением дистальной трети конечностей, обусловленным развитием плотного отека тканей с покраснением кожи и повышением местной температуры. Из общих симптомов часто отмечается потливость кистей и стоп, бледность, приливы, тенденция к гинекомастии. Синовиальная жидкость – прозрачная, нормальной вязкости, содержит не более 1000 клеток в 1 мл, преобладают мононуклеары.

**Артриты.** Клиническая картина суставного синдрома может напоминать таковую при ревматоидном артрите, реактивном артрите. В первом случае развивается симметричный полиартрит мелких суставов кистей и стоп, во втором — асимметричный олиго- или моноартрит крупных суставов преимущественно нижних конечностей. У некоторых пациентов может определяться ревматоидный фактор в сыворотке. Однако обращает на себя внимание несоответствие между тяжелым состоянием пациента и относительно невыраженным суставным синдромом. Ревматоидоподобный синдром можно заподозрить при поражении суставов у пациентов пожилого и старческого возраста, хотя возможно развитие ювенильного артрита при опухолях у детей. Как правило, паранеопластический суставной синдром устойчив к лечению, относительно редко присоединяются висцеральные поражения. При этом синдроме наблюдается тенденция к тромбоцитозу и лейкоцитозу. Характерные деформации суставов, как при ревматоидном артрите, не наблюдаются. У ряда пациентов генерализованная иммуновоспалительная реакция протекает под маской ревматоидного артрита с висцеральными проявлениями по типу синдрома Стилла. Артрит отличается резистентностью к глюкокортикостероидам и цитостатикам и чаще всего исчезает после радикального удаления опухоли. У отдельных пациентов ослабление или даже исчезновение системных ревматических реакций происходит по мере прогрессирования неопластического процесса и нарастания раковой интоксикации.

Помимо паранеопластического артрита иммунного генеза у пациентов со злокачественными новообразованиями возможно развитие моно- или олигоартрита вследствие метастатического поражения синовиальной оболочки опухолевыми клетками либо вторичной подагры на фоне гиперурикемии в результате быстрого распада опухоли под влиянием цитостатиков. Иногда появление артрита связано с медикаментозной терапией злокачественного новообразования.

**Стеатонекротический полиартрит** отмечается при раке поджелудочной железы, чаще у мужчин пожилого возраста. Суставной синдром носит псевдоподагрический характер и характеризуется бурным моно- или олигоартритом в сочетании с негнойными подкожными узелками, возникающими при рецидивах лихорадки. На рентгенограммах костей и суставов выявляются микрокисты, обусловленные некрозом костномозгового жира.

**Гиперкальциемическая артропатия** чаще встречается при раке молочных желез, легких и почек. Основные клинические проявления — мышечные боли и слабость, оссалгии, анорексия, аритмия, полиурия, быстрая утомляемость, сонливость. Необходимо отметить, что у 20 % пациентов гиперкальциемия протекает бессимптомно.

**Псевдосклеродермический ПНС** чаще развивается при раке легких, яичников, молочных желез. Следует учитывать для диагностики этого синдрома наличие у пациентов немотивированного похудения, ухудшение общего состояния, резкое нарастание слабости, повышение температуры тела, нарушение аппетита, появление мучительного кашля, оссалгий, миалгий. Псевдосклеродермический ПНС проявляется тремя вариантами. Для первого варианта характерны преимущественное поражение периартикулярных тканей с преобладанием индуративных изменений, наличие фиброзитов, контрактур, артралгий, оссалгий, миалгий. Сосудистые нарушения и висцеропатии не развиваются. При втором варианте, встречающемся обычно в возрасте 35–40 лет, наблюдаются типичные клинические проявления системного склероза, отличающиеся торпидностью и резистентностью к лечению. Характерно также быстро прогрессирующее течение болезни. Третий вариант проявляется общей симптоматикой: нарастающей общей слабостью, похуданием, полиартралгией, миалгией, изменением лабораторных показателей, внешним сходством с истинной склеродермией (маскообразность лица).

**Дерматополимиозит** Сочетание дерматомиозита со злокачественными опухолями выявляют у 15 % пациентов, а в поздних стадиях — в 50–70 % случаев. Опухолевый дерматомиозит составляет 14–30 % от числа всех случаев болезни. Предполагается, что опухолевый дерматомиозит развивается либо как иммунопатологическая реакция вследствие общности антигенов опухоли и мышечной ткани, либо как аутоиммунная реакция на опухолевые или поверхностные мышечные антигены, структура которых изменилась под влиянием продуктов опухолевого распада. Не исключается прямое токсическое действие на мышцы опухолевых субстанций и потребление растущей опухолью каких-либо компонентов, необходимых для нормального функционирования и структурной целостности мышечной ткани. Возможно развитие дерматополимиозита при злокачественных опухолях различной локализации, однако он чаще развивается при раке легких, матки, яичников, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря и при гемобластозах. Типичный дерматомиозит (первичный) обычно развивается у женщин 30–50 лет. Паранеопластический дерматополимиозит почти с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин в виде типичной клинической симптоматики поражения кожи и мышц (дерматополимиозит) или только мышц (полимиозит). Заболевание проявляется преимущественным поражением скелетных и гладких мышц с нарушением ее двигательной функции и кожными проявлениями. Отмечается симметричная

слабость мышц таза и верхнего плечевого пояса, передних сгибателей шеи, прогрессирует в течение нескольких недель или месяцев. Пораженные мышцы уплотняются, увеличиваются в объеме, активные движения нарушаются. Пациенты не могут самостоятельно сесть, оторвать голову от подушки и удержать ее, поднять конечности. Процесс может распространиться на мимические мышцы, и проявляется маскообразностью лица. Может развиваться дисфония, дисфагия, дизартрия вследствие поражения мышц мягкого неба, глотки и гортани. Поражение диафрагмы и интракостальных мышц ведет к снижению жизненной емкости легких, гиповентиляции и развитию пневмоний. В последующем мышечные волокна замещаются миофиброзом, атрофией, контрактурами. Кожными проявлениями заболевания являются: гелиотропная сыпь на верхних веках; периорбитальный отек; эритема на лице, шее, зоне декольте; папулезные, буллезные, петехиальные высыпания; телеангиэктазии; очаги пигментации и депигментации, гиперкератоза; сквамозный эритематозный дерматит на тыльной поверхности кистей, в большей степени — над пястно-фаланговыми и проксимальными фаланговыми суставами (симптом Готтрона); горизонтальные линии на латеральной и ладонной поверхности пальцев и кистей (руки механика); подкожные кальцинаты; фоточувствительность.

У пациентов наблюдается поражение миокарда воспалительного или дистрофического характера, проявляющееся аритмиями, гипотензией, реже сердечной недостаточностью.

Наблюдаются симптомы вовлечения в патологический процесс органов пищеварения: гипотония верхней трети пищевода, гастроэнтероколиты.

Характерным для этой болезни является нарастание активности ферментов — трансаминаз, альдолазы, креатинфосфокиназы. Наблюдается креатинурия.

Особенности паранеопластического дерматополимиозита: развитие после 40–50 лет; тяжелое, преимущественно острое и подострое течение с неуклонным прогрессированием патологических изменений; рефрактерность к лечению стероидами и цитостатиками. По клиническим проявлениям опухолевый дерматополимиозит практически не отличается от идиопатического варианта, поэтому при развитии дерматополимиозита, особенно у лиц старше 50 лет, необходимо исключить злокачественную опухоль. Врач обязан придерживаться правила — исключать злокачественную опухоль у любого пациента с клинической симптоматикой дерматомиозита или полимиозита. Паранеопластический дерматополимиозит может предшествовать опухолевому росту, возникать одновременно с ним или развиваться на фоне имеющейся злокачественной опухоли. Симптоматика опухоли в первые 3 года после начала болезни, как правило, не выявляется. После радикального лечения злокачественной опухоли клинические проявления дерматополимиозита обычно исчезают, а их рецидив свидетельствует о метастазировании опухоли.



**Волчаночноподобный синдром** может развиваться при с лимфомагнунулематозе, миеломной болезни, опухолях легкого, ободочной кишки, молочной железы, яичника, яичка. Синдром Рейно и серозит чаще диагностируют при аденокарциноме яичника. Клинические проявления включают плеврит, пневмонит, перикардит, полиартрит, могут выявляться антинуклеарные антитела, LE-клетки. Волчаночноподобный синдром отличается устойчивостью суставно-мышечного синдрома к лечению кортикостероидами и цитостатиками, относительной редкостью висцеропатии, тенденцией к тромбоцитозу и лейкоцитозу, гипохромным характером анемии, положительными тестами на антинуклеарные антитела.

**Синдром Шегрена** чаще развивается при бронхогенном раке легких и характеризуется острым развитием и прогрессирующим течением. Кроме этого, синдром Шегрена ассоциирован с лимфопрролиферативными заболеваниями (риск развития неходжкинской лимфомы в 44 раза выше). Период между диагностированием синдрома Шегрена и развитием неходжкинской лимфомы — от 4 до 12 лет. Характеризуется лимфоплазмноклеточной инфильтрацией экзокринных желез, преимущественно слюнных и слезных, с последующей их деструкцией. Клинически проявляется ксеростомией (сухостью слизистой оболочки полости рта), увеличением околоушных или подчелюстных слюнных желез, рецидивирующими паротитами, ксерофтальмией, сухими кератоконъюнктивитами, кератитами. Могут выявляться системные проявления: лимфаденопатия, синдром Рейно, гипергаммаглобулинемическая пурпура, полиартрит, полимиозит, диффузный гломерулонефрит. В сыворотке крови определяется повышение уровня моноклональных иммуно- и криоглобулинов.

**Анкилозирующий спондилоартрит** при ПНС может возникать у лиц пожилого возраста, независимо от пола, в то время как болезнь Бехтерева развивается преимущественно у пациентов молодого возраста. Для этой формы паранеопластической артропатии характерно асимметричное поражение тазобедренных суставов. При карциноме пищевода и болезни Ходжкина может развиваться ризомелическая форма анкилозирующего спондилоартрита.

**Синдром пальмарного фасцита** чаще наблюдается при раке яичников. Характеризуется болью и скованностью в пальцах кисти, ладонях. Появляются болезненные узелки. При апневрозитах на первое место выходит прогрессирующий фиброз апоневроза с болезненной сгибательной контрактурой пальцев кисти, напоминающей таковую при системной склеродермии. При этом достаточно часто пальмарному апоневрозиту сопутствует синдром Рейно, который может выступать также в качестве самостоятельной паранеопластической ревматической реакции.

**Рецидивирующие и мигрирующие тендовагиниты.** Тендовагиниты — это дегенеративные или воспалительные поражения средней части сухожилий, преимущественно тех, которые одеты в сухожильные влагалища и

проходят через узкие связочные каналы. Это имеет место в лучезапястных и голеностопных областях. В клинической картине тендовагинитов главными симптомами являются боль при движении с участием пораженного сухожилия, локальная болезненность и припухлость сухожилия.

**Ревматическая полимиалгия** — это системное воспалительное заболевание людей пожилого возраста, характеризуется болями и скованностью в мышцах плечевого и тазового пояса в сочетании с лихорадкой, высокими показателями активности процесса при лабораторных исследованиях и нередко с признаками темпорального артериита. Часто это заболевание начинается остро, с выраженных болей в мышцах шеи и плечевого пояса, реже в мышцах бедер, тазового пояса. Миалгия и скованность усиливаются утром, при любом движении. Характерно, что боли не беспокоят пациента в полном покое. Обращает на себя внимание несоответствие между выраженностью субъективных ощущений и отсутствием болезненности или малой болезненностью при пальпации этих областей. Не наблюдается ни атрофий, ни инфильтраций в мышцах. При ревматической полимиалгии, в отличие от полимиозита, не повышается активность трасаминаз, кретинфосфокиназы, альдолазы. Для лечения эффективны малые и средние дозы преднизолона (10–30 мг в сутки). При диагностике обязательно проводится тщательный онкологический поиск.

**Рефлекторная симпатическая дистрофия или альгонеуродистрофия** (синдрома «плечо — кисть») развивается при раке верхушки легкого (опухоль Панкоста). Характеризуется острым односторонним плечелопаточным периартритом в сочетании с вазомоторными и трофическими изменениями кисти на стороне поражения. Пациентов беспокоят упорная ноющая боль в плечевом суставе с иррадиацией в шею и заднюю поверхность руки, резкое ограничение активных движений, которые совершаются с участием сухожилий, вовлеченных в патологический процесс. На этом фоне возникают нейротрофические нарушения в области кисти: плотный отек, похолодание, цианоз, усиление потоотделения, парестезии с постепенным развитием сгибательной контрактуры пальцев вследствие фиброзных изменений ладонного апоневроза, склеродермоподобным истончением кожи, атрофией мышц тенара и гипотенара. При этом локтевой сустав остается интактным.

Из паранеопластических поражений кожи, встречающихся в ревматологии, чаще отмечается узловатая эритема и панникулит Вебера–Крисчена.

**Узловатая эритема**, характеризуется появлением на коже разгибательных поверхностей конечностей, чаще в области голеней, болезненных ярко-красных плотных узлов, сопровождается повышением температуры тела и полиартралгиями. Обычно через 2–3 нед. узлы бесследно исчезают, но возможно рецидивирующее течение.

**Болезнь Вебера–Крисчена.** Характеризуется системным рецидивирующим воспалением кожи и подкожной жировой клетчатки, что проявля-

ется острым развитием болезненных, образованием умеренно плотных узелков диаметром 0,5–5 см и больше. Кожа над узлами багрово-красного цвета, в складки не собирается. Иногда наблюдаются изъязвления с отделением маслообразной жидкости. Заболевание может протекать с повышением температуры тела до субфебрильных или фебрильных цифр, полиартралгией, наличием лейкоцитоза, эозинофилии, повышением скорости оседания эритроцитов в периферической крови. Чаще поражаются конечности. В течение нескольких недель уплотнения спонтанно исчезают и через некоторое время рецидивируют. Паранеопластический панникулит отмечают в 5–10 % случаев рака поджелудочной железы.

## **ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ**

**Нарушения вкуса** возникают в тех случаях, когда затрудняется оценка вкуса какого-либо вещества на уровне рецепторных клеток вкусовой почки (транспортные потери); при повреждениях рецепторных клеток (сенсорные нарушения), а также при повреждении вкусовых афферентных нервов и центральных отделов вкусового анализатора (невральные нарушения). При новообразованиях развиваются сенсорные и невральные вкусовые расстройства. На основании жалоб пациента или данных объективных методов исследования нарушения вкусовых ощущений можно разделить на тотальную агевзию — неспособность различить сладкий, соленый, горький и кислый вкус; частичную агевзию — нарушение способности воспринимать некоторые вкусовые ощущения; специфическую агевзию — неспособность различать вкус некоторых веществ; тотальную гипогевзию — понижение вкусовой чувствительности ко всем веществам; частичную гипогевзию — понижение вкусовой чувствительности к некоторым веществам; дисгевзию — извращение вкусовых ощущений, т. е. неправильное ощущение вкуса какого-то определенного вещества, или же вкусовые ощущения при отсутствии вкусового раздражителя. Специфического лечения сенсорно-невральных нарушений вкуса не существует.

**Белок-теряющая энтеропатия.** Белок-теряющая энтеропатия характеризуется чрезмерной потерей сывороточного белка в ЖКТ, что приводит к гипопроteinемии. Раньше считали, что гипопроteinемия является следствием нарушения синтеза белка. Однако сейчас доказано, что синтез белка нормальный или даже повышен, а снижается период полужизни белков в крови. Также было показано, что потеря белка через кишечник способствует гипопроteinемии, не являясь ее единственной причиной. В норме ЖКТ играет незначительную роль в катаболизме сывороточного белка. Только около 10 % альбуминов и глобулинов теряется через ЖКТ. Считается, что при белок-теряющей энтеропатии происходит повышение проницаемости в слизистой для белка из-за нарушения клеточной структуры,

эрозий, язв и нарушения оттока лимфы. Теоретически гипоальбуминемия может быть при любом раке ЖКТ. Также была описана гипоальбуминемия при СПИДе и саркоме Капоши. Вовлечение кишечника при лимфомах (включая макроглобулинемию Вальденстрема), болезни Ходжкина может также привести к белок-теряющей энтеропатии. В отличие от почечной потери белка, потеря белка при нарушениях ЖКТ не зависит от размера белка. При белок-теряющей энтеропатии теряются белки всех размеров — альбумины, иммуноглобулины, церулоплазмин — в отличие от нефротического синдрома. При гипопротеинемии различных причин большее снижение происходит тех белков, которые длительно циркулируют в крови (например, альбумины), чем коротко-живущих (например, ретинол-связывающий белок). Также при гипопротеинемии может снижаться железо, медь, кальций.

Клинически белок-теряющая энтеропатия проявляется гипопротеинемией. Она может сопровождаться отеками, но очень редко связана с тяжелыми отеками и анасаркой. Несмотря на тот факт, что происходит снижение глобулинов и факторов свертывания крови, присоединение оппортунистических инфекций и развитие коагулопатий наблюдается редко. У пациентов может быть диарея. Диагностика белок-теряющей энтеропатии в общем не сложна. Необходимо исключить другие причины гипопротеинемии — мальнутриция, болезни печени. Раньше исследовали потерю белка с калом. Сейчас применяются новые методы исследования с использованием альфа1-антитрипсина, белка, который не расщепляется в ЖКТ. Следовательно, если он теряется, то он полностью экскретируется со стулом. Клиренс этого протеина используется для подтверждения диагноза белок-теряющей энтеропатии.

Лечение заключается в лечении первичной опухоли. При лимфатической обструкции показана диета с малым содержанием жира. Используются среднецепочечные ТАГ, которые не транспортируются по лимфатической системе. При таком лечении симптомы проходят у 50 % пациентов.

**Анорексия и кахексия.** Синдром анорексии-кахексии — самый распространенный ПНС, характеризующийся потерей аппетита, тошнотой и потерей веса. У 15 % пациентов со злокачественными опухолями потеря массы тела больше 10 %. У пациентов с потерей больше 10 % массы тела — низкая выживаемость из-за присоединения инфекции и из-за плохого заживления ран. Некоторое лечение рака может привести к нарушению обмена веществ, такому как послеоперационный илеус, эзофагит, стоматит. Опухоли продуцируют вещества, которые изменяют восприятие пищи, особенно вкус и запах. В ЦНС изменяется уровень серотонина. Вследствие нарушения секреции желчи и панкреатического сока может быть мальдигестия и мальабсорбция. У пациентов с тошнотой может развиваться отвращение к пище, которое трудно поддается терапии. У пациентов в крови повышается уровень ИЛ1, ИЛ6, ФНО, гамма-интерферона, серотонина. Ведение этих цитокинов в экспериментах на животных приводит к анорексии

и кахексии, это доказывает их этиологическую роль. Физиологические изменения под влиянием этих цитокинов весьма многочисленны, через сложные механизмы они приводят к потере массы тела. У нормальных людей при голодании сначала истощаются жировые депо, у пациентов с раком — и жировые депо, и белки скелетной мускулатуры.

В лечении используют парентеральное питание. Однако во многих исследованиях было показано, что полное парентеральное питание не улучшает прогноз из-за присоединения инфекции и механических осложнений. По возможности человека надо кормить через ЖКТ, что дешевле и физиологичнее. Для определения базальных энергетических затрат используют формулу Гарриса-Бенедикта. На опухолевый процесс добавляется еще 20–30 %. При присоединении инфекции — добавляется еще больше. Используют также фармакологические препараты — стимуляторы аппетита, кортикостероиды, анаболические стероиды, антидепрессанты, анальгетики, антиэметики. ГКС коротким курсом улучшает аппетит и настроение, но их применение ограничено из-за мышечной слабости. Прогестероны — мегестрол и медроксипрогестерона ацетат — являются стимуляторами аппетита. Назначение мегестрола ацетата (480 мг/день) — на 12 недель — увеличивает массу тела в среднем на 5,41 кг, но выживаемость не улучшает. При этом повышается риск тромбозов. Используется также дронабиол, однако он более эффективен при анорексии при СПИДе.

## **ПОЧЕЧНЫЕ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ**

Одну из актуальных проблем современной медицины представляют нефропатии, развивающиеся при злокачественных новообразованиях. Под термином «паранеопластическая нефропатия» следует понимать поражение почек, не связанное прямо с массой опухоли и сдавлением ею или метастазами, но вызываемое продукцией опухолевыми клетками опухолевых антигенов, факторов роста, цитокинов. Критериями, позволяющими отнести поражение почек к паранеопластической нефропатии, являются:

1. Возникновение клинико-гистологической ремиссии после радикального хирургического удаления опухоли или полной ремиссии вследствие химиотерапии. Однако этот критерий имеет относительное значение, из-за частой некурабельности опухоли, с которой ассоциируется поражение почек, а также ввиду невозможности полностью исключить спонтанную ремиссию нефропатии.

2. Рецидив опухоли сопровождается возобновлением (обострением) гломерулонефрита, т. е. протеинурия прямо коррелирует с активностью опухолевого процесса, однако и этот критерий не является безусловным, так как не всегда рецидив ракового процесса сопровождается усилением (возобновлением) протеинурии.

3. Кроме того, важное значение имеет получение доказательств связи между нефропатией и раковым процессом. В литературе приводятся лишь

единичные описания обнаружения опухолевых антигенов и антител к ним в составе субэпителиальных иммунных депозитов в почках при вторичном паранеопластическом мембранозном гломерулонефрите.

Для изучения патогенеза паранеопластической нефропатии у пациентов с карциномами на протяжении последних лет предпринимаются значительные усилия по идентификации опухолевых человеческих антигенов или определению их антител. Опухоль является источником антигенов, которые могут вызывать продукцию специфических антител с образованием циркулирующих иммунных комплексов, которые затем откладываются в тканях, включая почки. Опухолевые антигены с высокой аффинностью к компонентам базальной мембраны могут связываться с капиллярной стенкой клубочков и формировать иммунные комплексы *in situ*. Среди опухолевых антигенов, участвующих в образовании иммунных депозитов, идентифицированы опухолевый эмбриональный антиген, почечный антиген RТЕ (содержащий мегалин щеточной каймы эпителия канальцев) и другие точно не идентифицированные опухолевые продукты. Однако к настоящему времени опухолевые антигены обнаружены лишь в небольшом числе паранеопластического гломерулонефрита. Опухолевые антигены в связи с соответствующими антителами обнаружены в клубочках почек пациентов с паранеопластическим поражением почек, ассоциированным с солидными опухолями. Следует отметить, что не все клиницисты признают роль опухолевых антигенов как первичного пускового звена патогенеза паранеопластического нефрита. Возможно компоненты опухоли откладываются в почках вследствие повышенной проницаемости клубочков к протеинам после какого-то другого инициального воздействия.

У пациентов с нефротическим синдромом злокачественные новообразования разной локализации выявляются в 10 раз чаще, чем в общей популяции, вероятность паранеопластической этиологии нефротического синдрома еще более повышается у лиц старшей возрастной группы.

Если нефротический синдром как клинический вариант паранеопластического поражения почек в настоящее время не вызывает сомнения, то клиническое значение изолированных изменений в моче и механизмы возникновения этих изменений при солидных опухолях изучены недостаточно.

Поражение почек при опухолях различной локализации весьма разнообразно — от вовлечения почек в метастатический процесс до выраженных метаболических и электролитных повреждений. Особую группу представляют паранеопластические нефропатии — амилоидоз, гломерулопатия типа нефрита, гормонально-обусловленные нефропатии. Кроме того, нарушение обмена электролитов может привести к нефрокальцинозу, «гипокалиемической почке», возможны механическое сдавливание мочевых путей, метастатическая инфильтрация почки, обструкция канальцев уратами или белком Бенс-Джонса.

**Клубочковые поражения.** Большинство мембранных нефропатий являются идиопатическими, но иногда они могут быть ассоциированы с раком, особенно у пожилых людей. После широкого внедрения в практику биопсии почки с применением современных методов изучения состава обнаруживаемых на базальной мембране клубочка иммунных комплексов стали описывать паранеопластическую нефропатию, напоминающую нефрит. Установлена идентичность антигенных свойств компонентов иммунных комплексов базальных мембран клубочков и отдельных детерминант опухоли — рака легкого, толстой кишки. Наиболее часто паранеопластическая нефропатия по типу нефрита развивается при бронхогенном раке легкого, раке желудка, толстой кишки, лимфогранулематозе, лимфомах. Характерной клинической особенностью является большая частота типичного нефротического синдрома и быстрое наступление почечной недостаточности. Нефротический синдром характеризуется протеинурией, гипертензией и микроскопической гематурией. Поражение почек при паранеопластической гломерулопатии характеризуется мембранозным или мезангиокапиллярным гломерулонефритом с типичными субэпителиальными депозитами. В настоящее время появились описания развития фокально-сегментарного гломерулярного гиалиноза при опухолях (феохромоцитомы, лимфогранулематоз), причиной которого является локальная гиперкоагуляция. Паранеопластические гломерулопатии хорошо поддаются лечению ГКС и цитостатиками. Для симптоматического лечения применяют петлевые диуретики, которые снимают периферические отеки. Своевременное и радикальное удаление опухоли приводит к быстрому уменьшению признаков нефротического синдрома.

**Микроваскулярные поражения.** Микроваскулярные поражения представлены гемолитико-уремическим синдромом. Гемолитико-уремический синдром (болезнь Гассера) — наиболее распространенная разновидность тромботической микроангиопатии, состояния, характеризующегося множественным тромбообразованием с закупоркой гиалиновыми тромбами сосудов мелкого калибра. Проявляется сочетанием неиммунной гемолитической анемии, тромбоцитопенией и острой почечной недостаточности. Гемолитико-уремический синдром часто встречается после химиотерапии (митомицин С), но может быть и как ПНС. В основном встречается при гигантских гемангиомах, раке простаты, желудка. Был описан вторичный, после пурпуры Шенляйна-Геноха, почечный васкулит у пациента с раком легкого, но он встречается очень редко. Более часто вторичный почечный васкулит встречается при криоглобулинемии, осложнении гепатоцеллюлярной карциномы.

**Тубулоинтерстициальные поражения.** Малоизвестно о развитии при солидных опухолях тубулоинтерстициальных нарушений. Лишь в немногочисленных публикациях, касающихся бронхогенного рака и опухолей ЖКТ, имеются указания на возникновение метаболического алкалоза,

синдрома Фанкони взрослых, радиационного нефрита с развитием интерстициального фиброза. Морфологическое исследование ткани почек пациентов с раком легкого и ЖКТ при биопсии почки выявлены повреждение мембраны проксимальных канальцев, расширение их просвета, десквамация щеточной каймы апикальной части канальцев, гиалиново-капельная дистрофия. Ни у одного пациента с клинической и морфологической картиной тубулоинтерстициальных нарушений не выявлено значительной гиперурикемии или гиперурикозурии, с которыми связывают тубулоинтерстициальные нарушения при солидных опухолях. Повреждение тубулоинтерстиция происходит продуктами перекисного окисления липидов на клеточные тубулярные мембраны.

Клинические признаки тубулоинтерстициального нефрита проявляются снижением относительной плотности мочи, нарушением ацидификации и другими канальцевыми дисфункциями. При этом клинические проявления тубулоинтерстициального нефрита коррелировали с увеличением экскреции с мочой N-ацетил-b-D-гликозаминидазы, который является чувствительным маркером повреждения канальцев почек независимо от его причин.

**Опухолевая инфильтрация.** По данным вскрытий почки очень часто поражаются инфильтративными и пролиферативными процессами. У 40–60 % пациентов с лейкозом имеются инфильтраты в почках. Неходжкинские лимфомы чаще поражают почки, чем болезнь Ходжкина. Имеется прочная связь между вовлечением в процесс почек и костного мозга. При лимфомах поражение узловое, при лейкозе — инфильтративное. Лечение опухоли приводит к разрешению изменений в почках.

**Амилоидоз почек.** У пациентов с миеломой, раком почки или лимфомами иногда возникает вторичный амилоидоз почек. Следует отметить, что сразу же после введения R. Virchow понятия «амилоид» появилось сообщение об амилоидозе при лимфогранулематозе. В последующие годы была подтверждена возможность сочетания опухолевого процесса и генерализованного амилоидоза. Хотя теперь уже достаточно известен амилоидоз не только при лимфогранулематозе (реже лимфосаркоме) и миеломе, но и при других опухолях. Продолжают обсуждаться не только частота возникновения амилоидоза при различных неопластических процессах, но и более существенные проблемы — механизмы образования и отложения амилоида при опухолях, взаимодействие этих двух процессов в организме, влияние на частоту амилоидоза активного лечения опухоли и продления жизни пациентов. Амилоидоз как основу нефротического синдрома обычно описывают у пациентов с миеломой, лимфогранулематозом и раком почки.

Патогенез паранеопластического амилоидоза остается неясным. Имеется ряд фактов, которые могут служить основанием для признания прямой связи между опухолью и амилоидозом. Так, в некоторых случаях внутри карциномы обнаруживается амилоид — в миеломатозных узлах,



опухолевых узлах при лимфогранулематозе. Прямая взаимосвязь между опухолью и амилоидозом подтверждается описанными случаями регрессии клинических проявлений амилоидоза после радикального удаления опухоли. Клиническая картина паранеопластического амилоидоза определяется поражением почек и в большинстве случаев проявляется типичным нефротическим синдромом. Обычно этот синдром является первым признаком паранеопластического амилоидоза, хотя у части пациентов вначале наблюдается протеинурическая стадия, которая очень быстро (в течение 1–1½ лет) сменяется нефротической стадией, что следует считать особенностью паранеопластического амилоидоза. Присоединение нефротического синдрома ухудшает состояние пациентов. Назначения ГКС при паранеопластическом амилоидозе могут ускорить развитие почечной недостаточности.

**Метаболические нарушения.** Гипокалиемическая нефропатия развивается у пациентов с опухолями, которые синтезируют АКТГ или АКТГ — подобные вещества. Проявляется потерей с мочой калия в количестве более 20 ммоль / сут. Такое осложнение встречается у 50 % пациентов с АКТГ — секретирующими опухолями легких (мелкоклеточным раком легких). Другие опухоли, которые могут синтезировать АКТГ, антидиуретический гормон и гормоны кишечника, могут вызвать гипокалиемию, гипонатриемию или гипернатриемию, гиперфосфатемию, алкалоз или ацидоз.

## **НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ**

Теоретически под неврологическим ПНС понимают любые нарушения ЦНС, не связанные с прорастанием в нее опухоли или с метастазами. Но обычно под ним понимают любые нарушения ЦНС. Неврологический ПНС подразделяется по анатомическому принципу. Нервно-мышечные нарушения (в основном в виде миопатии и периферической нейропатии) встречается довольно часто, в легких проявлениях почти у всех пациентов. Паранеопластический неврологический синдром встречается очень редко, у 1 % пациентов с онкологической патологией. Причина и патогенез многих неврологических проявлений рака неизвестна. Различные симптомы объясняются различными механизмами. В 1888 г. Оппенгейм предположил, что опухоли могут выделять нейротоксические вещества. Сейчас не известно ПНС с этим механизмом. Нервная система может вторично поражаться из-за выделяемых опухолью гормонов (АКТГ, паратгормон) и цитокинов (ФНО и ИЛ).

Паранеопластический синдром может развиваться вследствие оппортунистической инфекции. Прогрессирующий мультифокальный энцефалит в рамках паранеопластического синдрома вызывается JC-вирусом. Другой возможный механизм — это поглощение опухолевыми клетками биохимических веществ. Например, при больших метастатических карциноидных опухолях развивается энцефалопатия вследствие поглощения опухолью триптофана и ниацина. Много синдромов возникает по Т-клеточному ме-

ханизму. Исследование ЦНС пациентов с ПНС показывает интенсивность воспалительного инфильтрата (включая Т-клетки). Большинство неврологических ПНС развивается по аутоиммунному механизму. Некоторые опухоли продуцируют антигены, которые в норме продуцируются только в ЦНС. Иммунная система реагирует на эти антигены и поражает нервную систему, поскольку в большинстве случаев неврологический ПНС развивается до того, когда становится известно, что у пациента рак, диагностика очень трудна.

**Аутоантитела.** У некоторых пациентов с неврологическим ПНС определяют различные аутоантитела (таблицы 1 и 2). Некоторые из них связаны с определенным синдромом (например, антитела к потенциал-зависимым Са-каналам при синдроме Ламбера–Итона), некоторые — с различными синдромами. Например, анти-Hu антитела обнаруживаются при паранеопластическом энцефалите, сенсорной нейропатии, мозжечковой дегенерации, опсоклонусе-миоклонусе. Обнаружение аутоантител анти-Yo с 90 %-вероятностью доказывает на рак груди или гинекологический рак. Однако аутоантитела не обязательны для ПНС. С другой стороны, присутствие аутоантител не всегда указывает на то, что имеется ПНС.

Таблица 1 — Антионконевральные антитела, которые встречаются с опухолью

Антионконевральные антитела	Ассоциированные формы поражения нервной системы	Ассоциированные опухоли
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, тимома
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-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
PCA2 ANNA3	Различные паранеопластические дисфункции ЦНС	Мелкоклеточный рак легкого

Таблица 2 — Антионконевральные антитела, которые встречаются с или без связи с опухолью

Антионконевральные антитела	Ассоциированные формы поражения нервной системы	Ассоциированные опухоли
Anti-NR1/NR2 или NMDA рецептор	Характерный энцефалит	Тератома яичников
Anti-VGKC	Лимбический энцефалит, нейромитотония (синдром Исаакса)	Тимома, мелкоклеточный рак легкого
Anti-VGCC	Миастенический синдром Ламберта-Итона, паранеопластическая мозжечковая дегенерация	Мелкоклеточный рак легкого
Anti-AChR	Миастения (miastenia gravis)	Тимома
Anti-nAChR	Подострая пандисавтономия	Мелкоклеточный рак легкого
Anti-GAD	Синдром «ригидного человека», паранеопластическая мозжечковая дегенерация, лимбический энцефалит	Тимома

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

### **Классификация паранеопластических поражений нервной системы:**

1. Поражение головного мозга и мозжечка:
  - энцефалит (диффузный; лимбический и стволовой);
  - лимбический энцефалит;
  - панцеребеллярная дегенерация (подострая мозжечковая дегенерация);
  - синдром «опсоклонуса-миоклонуса» (у детей обычно указывает на нейробластому).
2. Поражение спинного мозга:
  - полиомиелит (синдром «передних рогов»);
  - подострый некротический (поперечный) миелит;
  - ганглионит (ганглий дорсального корешка) хронический или подострый.
3. Поражение периферической нервной системы:
  - хроническая сенсо-моторная нейропатия;
  - чисто сенсорная нейропатия;
  - чисто моторная нейропатия (практически всегда при лимфоме);
  - острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулопатия (синдром Гийена-Барре);
  - миастенический синдром Итона–Ламберта;
  - миастения;
  - полимиозит;
  - атрофия мышечных волокон IIb типа.

**Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.** Чаще всего возникает при злокачественных лимфомах и характеризуется очень

разнообразными клиническими проявлениями. Встречается примерно у 5 % пациентов со СПИДом и у 25 % из них является первым проявлением заболевания. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия — результат реактивации вируса полиомы из семейства паповавирусов. Он попадает в организм человека вскоре после рождения, но вызывает заболевание только при выраженном иммунодефиците. После появления первых симптомов прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии прогрессирование неизбежно и летальный исход наступает не позднее 6 мес.

В клинической картине лейкоэнцефалопатии у пациентов отмечается подострое прогрессирующее нарушение когнитивных функций, выпадение полей зрения, гемипарезы, атаксия и нарушения речи. У некоторых пациентов начало может быть острым, с развитием эпилептических припадков или симптомов, напоминающих инсульт. Спинномозговая жидкость, как правило, не изменена. МРТ-исследование обычно позволяет визуализировать множественные асимметричные очаги в белом веществе головного мозга, которые лучше видны в T2-режиме. Очаги обычно не накапливают контраст и редко дают масс-эффект. КТ — менее чувствительный метод, но и он выявляет изменения, напоминающие инфаркты. Нередко на начальных стадиях заболевания определяется только единичный очаг. Для подтверждения диагноза необходимо выявление JC-вируса в олигодендроглиоцитах. ПЦР позволяет определить ДНК вируса в ткани и в цереброспинальной жидкости, однако чувствительность и специфичность исследования цереброспинальной жидкости еще предстоит определить. Не существует средств с доказанной эффективностью для лечения прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии. Описаны единичные случаи некоторого улучшения на фоне антиретровирусной терапии и химиотерапии цитозин-арабинозидом (Ара-С). Исследование эффективности антиретровирусной терапии в сочетании с Ара-С, вводимым внутривенно или интратекально, не выявило достоверной разницы результатов лечения. Показано, что эти виды терапии не способствуют продлению жизни пациента. При отсутствии лечения пациенты с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией обычно живут менее 6 мес. Планируется проведение новых клинических исследований.

**Диффузная полиоэнцефалопатия.** Чаще всего наблюдается при раке легкого, яичника. Характеризуется поражением серого вещества. Возникает атрофия коры головного мозга, наличие нейрофибриллярных сплетений и сенильных бляшек. Проявляется психическими симптомами. Заболевание прогрессирует и приводит к глубокому слабоумию. Нарушается память на недавно происшедшие события, наступает дезориентация, деменция. Пациенты могут забывать, чем они занимаются, доводя дело до половины; им трудно подавлять другие мысли и планы, не имеющие отношения к работе, которую они пытаются завершить. По мере развития болезни область вырождения головного мозга увеличивается и начинается общее

разрушение когнитивных навыков. Как правило, пациенты оказываются не в состоянии выполнить даже самые простейшие и наиболее знакомые задачи — например, самостоятельно одеться или налить себе чашку чая. На последней стадии заболевания они перестают узнавать членов семьи. В других случаях наблюдается депрессия, состояние страха или возбуждения. Иногда возникают эпилептиформные припадки.

**Подостраяocerebellарная дегенерация.** Подостраяocerebellарная дегенерация относится к числу ПНС с преимущественным поражением мозжечка. Эта патология чаще развивается у пациенток с раком яичников, реже — раком молочной железы, легких, желудка, кишечника илиходжкинской лимфомой. В клинической практике подостраяocerebellарная дегенерация встречается изолированно или в сочетании с другими ПНС: лимбическимэнцефалитом, синдромом Ламберта–Итона. У части пациентов подостраяocerebellарная дегенерация предшествует раку или развивается одновременно с ним. Патогенез заболевания связан с выработкой широкого спектра перекрестно-реактивных антител к клеткам отдельного вида рака и нейронам мозжечка. Среди них преобладают антитела к клеткам Пуркинье (анти-У0). Клинические проявления подостройocerebellарной дегенерации развиваются подостро, значительно преобладая по частоте у женщин старше 60 лет. Спектр неврологических проявлений заболевания не специфичен и включает несистемное головокружение, односторонний горизонтальный или множественный нистагм, межъядерную офтальмоплеггию, диплопию, дизартрию (чаще скандированную речь), статическую и динамическую атаксию, дисметрию движений, адиадохокинез, снижение мышечного тонуса в конечностях, кинетический (интенционный) тремор, преобладающий в кистях. Головокружение при подостройocerebellарной дегенерации не зависит от положения головы и тела, а головная боль, тошнота, рвота, снижение слуха, зрения, когнитивные нарушения не характерны. В случаях сочетания подостройocerebellарной дегенерации и лимбическогоэнцефалита клиническая картина дополняется прогрессирующим снижением памяти, дезориентацией в пространстве, эпилептическими припадками. У большинства пациентов подостраяocerebellарная дегенерация носит прогрессирующее течение, приводит к нарушению глотания, зондовому питанию, неспособности к самообслуживанию из-за выраженной атаксии и смерти. Патоморфологически при этом заболевании отмечается истончение молекулярного и гранулярного слоев и потеря клеток Пуркинье в коре полушарий мозжечка, лимфоцитарная инфильтрация оболочек головного мозга. Диагностика подостройocerebellарной дегенерации основана на анализе клинической картины, скрининговом обследовании для исключения онкологического процесса (особенно рака яичников у женщин), повышении титра онконейрональных антител в сыворотке крови. В цереброспинальной жидкости определяется незначительный лимфоцитарный плеоцитоз, повышение уровня белка. При МРТ головного мозга

для подострой церебеллярной дегенерации характерно выявление выраженного атрофического процесса, преобладающего в структурах заднечерепной ямки. Лечение подострой церебеллярной дегенерации заключается в своевременном лечении ракового процесса, назначении химиотерапии (таксол, карбоплатин), иммуносупрессантов (ГКС, цитостатики). Прогноз при подострой церебеллярной дегенерации чаще неблагоприятный, зависит как от своевременной диагностики и лечения рака, так и от выраженности атрофического процесса в мозжечке.

**Лимбический энцефалит.** Лимбический энцефалит чаще развивается как вариант паранеопластической патологии с избирательным поражением нейронов лимбической системы. Истинная частота заболевания неизвестна. Чаще развивается у мужчин, страдающих раком яичек или простаты. Реже причиной лимбического энцефалита является рак легких, щитовидной железы, молочной железы, яичников, медиастинальная тератома и злокачественная тимома. Развитие лимбического энцефалита может предшествовать онкопатологии периодом до двух лет у 62 % пациентов или протекать одновременно с ней. В 40 % случаев заболевание носит идиопатический характер. Патогенез лимбического энцефалита связан с выработкой перекрестно реактивных антител к клеткам рака и нейрональным антигенам лимбической системы, к которой относится поясная извилина, гиппокамп, миндалевидный комплекс, сосковидные тела, локализованные в медиальном отделе височных долей. При лимбическом энцефалите выделяют два типа антител: 1) внутриклеточные (Ни, Ма2, СУ2/СКМРЗ-5), чаще ассоциированные с раком яичек и легких; 2) к клеточным мембранам, наблюдающиеся при тимоме, тератоме или идиопатических формах заболевания. Специфичным для лимбического энцефалита считается повышение титра анти-Ма2 антител, которое наблюдается у 82 % пациентов.

Клинические симптомы заболевания развиваются остро или подостро, преобладая по частоте у мужчин моложе 45 лет. У части пациентов отмечаются продромальные симптомы в виде общей слабости, повышения температуры или сильной невропатической боли. Развитая стадия лимбического энцефалита характеризуется сочетанием неврологических, психических и поведенческих нарушений. Ведущими неврологическими проявлениями лимбического энцефалита считаются быстро развивающиеся когнитивные нарушения и эпилептический синдром, которые связаны с поражением гиппокампа. Когнитивная дисфункция проявляется в виде снижения кратковременной памяти, утраты способности к запоминанию новой информации. В дальнейшем может наблюдаться тотальная деменция с утратой автобиографических данных и социальных событий, конфабуляциями (корсаковский синдром).

Эпилептический синдром характеризуется простыми и сложными абсансами, преходящими макро- или микропсиями, вторично генерализованными судорожными приступами, орофациальными дискинезиями (непро-

извольным жеванием, глотанием, причмокиванием губами). При лимбическом энцефалите могут наблюдаться нарушения сна в виде избыточной дневной сонливости или насильственного засыпания типа нарколепсии (засыпания в необычное время) и катаплексии (внезапных кратковременных эпизодов мышечной слабости, заканчивающихся сном). Общемозговой, общеинтоксикационный и менингеальный синдромы для лимбического энцефалита не характерны. Формирование психотических и поведенческих расстройств при лимбическом энцефалите связывают с разрывом эмоционального круга Пейпеца в лимбической системе. Типичным для этой патологии считают развитие дезориентации во времени и пространстве, рассеянность, эмоциональную тупость, потерю инициативности, чрезмерную впечатлительность, гиперсексуальность или необычное послушание.

Патоморфологически при этой патологии наблюдается потеря нейронов, выраженный глиоз, увеличение количества гипертрофированных астроцитов, периваскулярное скопление лейкоцитов вокруг мелких кровеносных сосудов, локализованных в гиппокампе и сосковидных телах.

Диагностика лимбического энцефалита основывается на анализе клинической картины, анамнестических сведениях и скрининге наличия онкологического процесса, особенно рака яичек или простаты у мужчин молодого возраста, повышении титра анти-Ма2 антител в сыворотке крови, выявлении незначительного лимфоцитарного плеоцитоза, повышения уровня белка и выявления олигоклональных антител в цереброспинальной жидкости. Диагностическую значимость имеют результаты электроэнцефалограммы, указывающие на наличие одностороннего или двустороннего очага эпилептической активности в височных долях. При проведении МРТ головного мозга у пациентов с лимбическим энцефалитом выявляют наличие одного или нескольких симметричных гиперинтенсивных очагов в области гиппокампа или мозолистого тела. В лечении лимбического энцефалита в равной степени эффективны ГКС по схеме пульс-терапия. Симптоматическая терапия включает назначение антиконвульсантов (вальпроаты, ламиктал, топамакс), антипсихотических средств (рисполепт, клозапид) и ноотропов (луцетам, ноотропил).

**Синдром Морвана.** Синдром Морвана — это проявление паранеопластического аутоиммунного локального лимбического энцефалита, чаще встречаемого при аденокарциноме легкого. Обычные онкомаркеры чаще всего отрицательны. Тест на антитела к VGKC у пациентов положительны. В сыворотке крови пациентов постоянно высокий уровень адреналина при крайне низких цифрах мелатонина. Клиника характеризуется снижением веса, паническими атаками, тяжелыми симпатоадреналовыми кризами, гипергидрозом, чрезмерным слюнотечением и слезотечением, миоклониями с элементами миотонии, длительной бессонницей, чередующейся с сомноленцией. Облигатным проявлением синдрома Морвана являются постоянные наджелудочковые экстрасистолы, приступы пароксизмальной

тахикардии. Сердечная патология обусловлена при синдроме Морвана и тем обстоятельством, что антитела VGKC впервые были обнаружены у пациентов с идиопатической аритмией, а также у пациентов с укорочением интервала Q-T. В то же время наличие антител к рецепторам N-метил-D-аспартата (NMDA-рецепторам) связано с тяжелой формой идиопатического энцефалита, клинические проявления которого обычно сопровождаются симптомами психических нарушений и реже — дефицитом кратковременной памяти.

**Синдром «опсоклонус-миоклонус».** Синдром «опсоклонус-миоклонус», энцефалопатия Кинсбурна, инфантильная полимиоклония, опсоклонус-миоклонус-атаксия-синдром, миоклоническая энцефалопатия, синдром «танцующих глаз и ног», впервые описан P. Sandifer и M. Kinsburne в 1962 г. Паранеопластический опсоклонус-миоклонус наблюдается в трех случаях:

- 1) у детей с нейробластомой;
- 2) у взрослых женщин с R<sub>i</sub>-антителами и раком молочной железы;
- 3) у взрослых пациентов без паранеопластических антител с мелко-клеточным раком легких.

В половине случаев синдром «опсоклонус-миоклонус» носит паранеопластический характер, значительно преобладая по частоте у детей. Заболевание встречается очень редко. Его истинная частота неизвестна в связи с возможностью спонтанной инволюции опухолей в детском возрасте. У детей развитие синдрома «опсоклонус-миоклонус» в основном связано с ростом опухолей симпатической нервной системы. Среди них по частоте преобладают нейробластома (88 %) и ганглионейрома (12 %), чаще локализованные в забрюшинном пространстве или средостении. У взрослых синдром «опсоклонус-миоклонус» обычно развивается при раке молочной железы, яичников, матки, легких, почки, неходжкинской лимфоме или после пересадки стволовых клеток. Преобладают случаи диагностики синдрома опсоклонус-миоклонус спустя несколько месяцев после выявления опухолевого процесса. В единичных случаях синдром «опсоклонус-миоклонус» может развиваться за несколько лет до дебюта онкопатологии. В основе патогенеза заболевания лежит способность нейробластом синтезировать нейрональные белки, которые, являясь паранеопластическими антигенами, оказываются сходными по своей структуре с клетками мозжечка. При синдроме опсоклонус-миоклонус мишенью аутоиммунных реакций оказываются гранулярные нейроны ядер шатра (ядра Келликера), расположенные в полушариях мозжечка, и аксоны, связывающие их со стволом мозга. Для этой патологии характерны нарушения клеточного и гуморального иммунитета. Отмечаются уменьшение CD4-лимфоцитов, появление широкого спектра антител против внутриклеточных протеинов: анти-U0 к цитоплазме и аксонам клеток Пуркинье, анти-Nц к ядрам нейронов, анти-альфаэнолазы, анти-нейролейкина, анти-глиадину, анти-эндомиозию. У детей и взрослых специфичным для синдрома опсоклонус-миоклонус



является появление анти-Ri-антител, обладающих антипролиферативным и проапоптотическим эффектами.

Выделяют ранние симптомы болезни, которые развиваются спустя 1–2 недели. К ним относятся несистемное головокружение, шаткая походка, частые падения, которые позволяют ошибочно заподозрить энцефалит. Поздние симптомы включают тремор головы, туловища и конечностей, нарушение речи, снижение мышечного тонуса, слюнотечение и характерные признаки болезни в виде опсоклонуса и миоклонуса. Опсоклонус проявляется в форме быстрых, беспорядочных, неритмичных, иногда серийных движений глаз, что оправдывает название болезни «синдром танцующих глаз». Опсоклонус обычно наблюдается в горизонтальном направлении, реже в вертикальной либо горизонтальной плоскостях. Другим проявлением болезни являются полиморфные миоклонии в форме коротких, отрывистых движений небольшой амплитуды. Миоклонии преобладают в мышцах век, губ, туловища и проксимальных отделах конечностей. В развитой стадии болезни пациенты не могут сидеть, стоять и ходить из-за выраженной статической, динамической атаксии и тремора. При переходе из горизонтального положения в вертикальное, попытке целенаправленных движений или при беспокойстве у детей усиливаются миоклонии в ногах, формируя феномен танцующих ног, а тремор приобретает генерализованный характер. В любом возрасте у пациентов нарушается поведение, появляется повышенная раздражительность, приступы ярости, нарушается сон.

В лечении ПНС «опсоклонус-миоклонус» обязательным условием достижения благоприятного результата является удаление опухоли, однако в большинстве случаев одной операции оказывается недостаточно. В качестве комбинированной терапии применяют адренкортикотропный гормон или его синтетический аналог синактен-депо, ГКС (дексаметазон, метилпреднизолон), иммуносупрессанты (азатиоприн, метотрексат). Позитивные клинические и иммунологические сдвиги после четырех инфузий ритуксимаба отмечены у 81 % детей. У пациентов с легкой — средней тяжестью (по шкале двигательных функций 1–24 балла) можно ограничиться проведением симптоматической терапии. С целью коррекции поведенческих нарушений показаны седативные средства и антипсихотики. Для уменьшения непроизвольных движений назначают атипичные бензодиазепины (клоназепам) и противосудорожные средства (ламотриджин, топамакс).

**Полиомиелит (синдром «передних рогов»).** Анатомически «передние рога» представляют собой переднюю часть серого вещества спинного мозга и содержат наряду со вставочными и тормозными нейронами прежде всего мотонейроны для поперечнополосатых мышц. Они нередко поражаются изолированно. Для изолированного поражения передних рогов спинного мозга характерны чисто двигательные нарушения со следующими признаками:

- 1) вялый ядерный периферический парез;

- 2) атрофия мышц;
- 3) фасцикуляции (при хроническом процессе);
- 4) ослабление или отсутствие соответствующих сухожильных рефлексов без расстройства чувствительности и нарушений трофики кожи и ногтей.

**Боковой амиотрофический склероз** паранеопластического генеза выявляется у 10 % пациентов с этим заболеванием. Для клинической картины характерно развитие атрофии мышц верхних и нижних конечностей. Чаще поражаются мужчины, возраст пациентов несколько старше, чем при классическом течении бокового амиотрофического склероза. Между наступлением синдрома и выявлением рака проходит от месяца до года. Даже успешное лечение основного заболевания не предотвращает летальный исход из-за неврологических симптомов.

**Подострый некротический (поперечный) миелит.** Подострый некротический миелит сопровождающийся чувствительными расстройствами в восходящем направлении. В течение нескольких дней быстро прогрессирующие вялые параличи приводят к развитию пирамидных знаков, затем развивается клиника поперечного синдрома. Наблюдается параплегия с потерей чувствительности по проводниковому типу и нарушением функции сфинктеров. В спинномозговой жидкости отмечается белково-клеточная диссоциация с умеренным плеоцитозом. Смертельный исход наступает через 1–2 года от начала болезни. На аутопсии находят рассеянные очаговые некрозы в сером и белом веществе спинного мозга, которые могут распространяться от шейного до поясничного отделов.

**Хроническая сенсомоторная нейропатия.** Поражение периферической нервной системы часто может наблюдаться при злокачественных новообразованиях. Развитие невропатий за несколько месяцев или даже лет предшествует клиническим симптомам рака. Паранеопластические полинейропатии наблюдаются при мелкоклеточном раке легкого, миеломной болезни, лимфогранулематозе, раке молочной и предстательной железы, яичников.

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 онконейвальных аутоантител против паранеопластических антигенов и появление специфических Т-лимфоцитов. Далее антитела и Т-лимфоциты взаимодействуют с теми структурами нервной системы, в ко-

торых присутствуют нормальные белки, идентичные паранеопластическим антигенам, и это влечет за собой разрушение нейронов и развитие того или иного неврологического синдрома.

Паранеопластические полинейропатии при злокачественных опухолях встречаются в двух формах сенсорной (у 5 % пациентов) и сенсомоторной форме (у 22 % пациентов).

Смешанная моторная и сенсорная нейропатия очень часто встречается у пациентов с раком. В большинстве случаев она связана с нейротоксической химиотерапией, мальнутрицией и метаболическими нарушениями и не относится к паранеопластической. Описаны случаи сенсомоторной нейропатии при раке легкого. Нейропатия характеризуется нарушением чувствительности по типу «перчаток и носков». Бульбарные структуры обычно интактны. Спинальная жидкость — нормальная или с незначительно повышенным белком. Имеются обычно нарушение скорости проведения по нервному волокну и на электромиографии — признаки денервации. Гистологически выявляют дегенерацию аксонов и/или сегментарную демиелинизацию. Специфического лечения нет.

**Комбинированная сенсомоторная симметричная дистальная нейропатия.** Она составляет до 50 % случаев паранеопластических полинейропатий. 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, молочной железы, желудка, а также вилочковой железы, реже она сопровождается болезнью Ходжкина и множественную миелому.

**Подострая сенсорная нейропатия.** Подострая сенсорная нейропатия встречается 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. Сенсорная нейропатия характеризуется первичным повреждением спинномозговых ганглиев. Клиническая симптоматика подострой сенсорной нейропатии характеризуется утратой глубокой чувствительности в течение нескольких недель, хотя в более редких случаях сенсорные нарушения развиваются несколько медленнее. 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. Течение подострое, заболевание быстро прогрессирует. У большинства пациентов выявляют лимфоцитоз и увеличение концентрации белка в спинномозговой жидкости.

**Подострая моторная нейропатия.** Подострая моторная нейропатия характеризуется дегенерацией моторных нейронов передних рогов спинного мозга и 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.

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

Интестинальная псевдообструкция: клиника ложной закупорки кишечника, обусловленная расстройствами симпатической иннервации, наиболее распространена при мелкоклеточном раке легкого, может сопутствовать тимоме. У пациентов увеличен живот, расширена толстая кишка, отмечаются запоры, исхудание. Диагностическая лапаротомия обычно не выявляет патологических изменений в кишечнике. В основе синдрома лежит патология вегетативных нейронов и волокон мышечной и субмукозной оболочек кишечника, обычно обнаруживаемая при вскрытии.

Ортостатическая гипотензия описана при раке легкого и проявляется постуральной гипотензией и обмороками в положении стоя. Тяжесть клинических проявлений может быть различной: от липотимии в виде ощущения дурноты, головокружения, предчувствия потери сознания в течение 3–4 с до развития обмороков и появления негрубых психосенсорных расстройств. Пациенты, как правило, жалуются на общую слабость, потемнение в глазах, потливость, шум в ушах и голове, неприятные ощущения в эпигастрии, иногда «чувство проваливания» и т. п.

Для диагностики паранеопластических полинейропатий используют определение онконевральных антител в крови и цереброспинальной жидкости. Это особенно актуально в тех случаях, когда развитие неврологических изменений предшествует диагностике злокачественного новообразования. Важное диагностическое значение имеет электромиография, при которой выявляют снижение скорости проведения по моторным и (или)

сенсорным волокнам в зависимости от типа паранеопластических полинейропатий. 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.

**Острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия.** Острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия (синдром Гийена–Барре). Описана французскими невропатологами Г. Гийеном и Дж. Барре в 1916 г. Заболевание рассматривается как аутоиммунное с деструкцией нервной ткани, вторичной по отношению к клеточным иммунным реакциям. В основе патогенеза лежат иммунологические нарушения, приводящие в конечном итоге к диффузной первичной сегментарной демиелинизации в первую очередь в передних корешках и проксимальных отделах спинномозговых нервов, сплетениях, нервах конечностей и вегетативных узлах.

Клинические проявления начинаются с появления общей слабости, повышения температуры тела до субфебрильных цифр, болей в конечностях. Иногда боли носят опоясывающий характер. Главным отличительным признаком болезни служит мышечная слабость в конечностях. Появляются парестезии в дистальных отделах рук и ног, а иногда вокруг рта и в языке. Тяжелые нарушения чувствительности возникают редко. Могут возникать слабость лицевых мышц, поражения других черепных нервов и вегетативные нарушения. Поражения нервов бульбарной группы при отсутствии дыхательной реанимации могут приводить к летальному исходу. Двигательные нарушения раньше возникают в ногах, а затем распространяются на руки. Возможны поражения преимущественно проксимальных отделов конечностей; при этом возникает симптомокомплекс, напоминающий миопатию. Нервные стволы болезненны при пальпации. Могут быть симптомы натяжения (Ласега, Нери). Особенно выражены вегетативные нарушения — похолодание и зябкость дистальных отделов конечностей, акроцианоз, явления гипергидроза, иногда имеются гиперкератоз подошв, ломкость ногтей.

Типична белково-клеточная диссоциация в цереброспинальной жидкости. Уровень белка достигает 3–5 г/л. Цитоз не более 10 клеток (лимфоциты и моноциты) в 1 мкл.

Наиболее активным методом терапии является плазмаферез с внутривенным введением иммуноглобулина. Применяются также глюкокортикоиды (преднизолон по 1–2 мг/кг в сутки), антигистаминные средства (димедрол, супрастин), витаминотерапия (группа В), антихолинэстеразные препараты (прозерин, галантамин).

**Миастенический синдром Итона–Ламберта.** Синдром Ламберта–Итона — редкое нервно-мышечное заболевание, характеризующееся нарушением нервно-мышечной передачи и проявляющееся слабостью и патологической утомляемостью, наиболее выраженной в проксимальных мышцах ног. Может развиваться птоз, часто встречаются вегетативные расстройства — уменьшение слезоотделения, слюноотделения, потоотделения, импотенция, ортостатическая гипотония. Синдром Ламберта–Итона в 5 раз чаще развивается у мужчин, нежели у женщин. Синдром Ламберта–Итона возникает при злокачественных новообразованиях, в большинстве случаев при мелкоклеточном раке легкого или при аутоиммунных заболеваниях. Синдром Ламберта–Итона может протекать одновременно с другими ПНС: например, с паранеопластической дегенерацией коры мозжечка или сенсорной нейропатией.

Синдром Ламберта–Итона — это аутоиммунное расстройство, связанное с уменьшением количества высвобождаемого из пресинаптических окончаний ацетилхолина. При ПНС Ламберта–Итона образуются антитела к потенциалзависимым кальциевым каналам, которые имеются и в опухолевых клетках, и в дистальных окончаниях двигательных нервов. Обнаружены антитела к бета-субъединице этих каналов и к другим белкам пресинаптических окончаний, таким как синаптотагмин. Специфических лабораторных изменений нет. На электромиографии амплитуда потенциалов действия двигательных единиц в покое ниже нормы, но в отличие от миастении при ритмической электростимуляции двигательного нерва или произвольных сокращениях она возрастает (феномен вработывания). При электронной микроскопии в области нервно-мышечного синапса обнаруживается снижение числа активных зон в пресинаптических окончаниях.

Лечение синдрома Ламберта–Итона может быть направлено и на борьбу с основным заболеванием и на увеличение высвобождения ацетилхолина из пресинаптических окончаний. В последнем случае назначают препараты, которые удлиняют деполяризацию этих окончаний и тем самым увеличивают вход в них ионов кальция. К таким препаратам относятся гуанидин и 3,4-диаминопиридин, эффективные и при паранеопластическом, и при аутоиммунном синдроме Ламберта–Итона. Проводят также плазмаферез и иммуносупрессивную терапию.

**Миастения.** Миастения gravis — аутоиммунное заболевание, при котором антитела повреждают и разрушают рецепторы к ацетилхолину в поперечно-полосатой мускулатуре. Имеющееся нарушение нейромышечной проводимости вызывает слабость и хрупкость скелетной мускулатуры, но не затрагивает сердечную и гладкомышечную ткань. Заболевание поражает женщин в 2 раза чаще, чем мужчин. Миастения может быть: глазной, бульбарной, генерализованной. Самый важный симптом — утомление, за-

трагивающее поперечно-полосатую мускулатуру конечностей, связанное с изменением выражения лица, движений глаз, процессов жевания и речи:

а) периферические симптомы: слабость, особенно в руках и проксимальных мышцах ног;

б) фациальные симптомы: амимичность (миопатическое лицо) и птоз;

в) бульбарные нарушения: трудности с глотанием (дисфагия), при разговоре (дизартрия) и жевании;

г) дыхательные нарушения: редки, но всегда к этому следует относиться серьезно.

Для офтальмологических проявлений миастении характерны:

а) частые: птоз и диплопия, неспособность удерживать взгляд, симптом Сogan, слабость мышц орбиты с незакрывающимися веками;

б) нечастые: псевдомежъядерная офтальмоплегия.

Существуют различные нарушения подвижности глаз, миастению необходимо дифференцировать с другими глазными заболеваниями, которые не имеют свойственных миастении проявлений.

Для диагностики миастении используют: положительный тест с эдрофонием, повышенный уровень антител к рецепторам ацетилхолина в сыворотке крови, КТ грудной полости для выявления тимомы (10 % случаев). Для лечения миастении применяют антихолинэстеразные препараты (пиридостигмин, неостигмин), ГКС, иммуносупрессивные препараты, плазмаферез, внутривенное введение иммуноглобулинов и тимэктомия. Пациентам с чистой глазной формой миастении тимэктомия обычно не помогает.

**Рак-ассоциированная ретинопатия.** Этот редкий синдром прогрессирующего снижения зрения описан под несколькими названиями: «фоторецепторная дегенерация», «ретинопатия, связанная с опухолью», «оптический неврит», «зрительный паранеопластический синдром», «паранеопластическая ретинопатия». К настоящему времени зрительные нарушения отмечены преимущественно у пациентов мелкоклочным раком легкого, единичные случаи встречаются при раке матки, молочной железы, меланоме, немелкоклеточном раке легкого. Предполагают, что синдром развивается при стимуляции опухолью продукции антител к антигенам, общим для опухоли и сетчатки и/или зрительного нерва. Первичным фокусом поражения может быть как наружная сетчатка, так и ретинальные ганглионарные клетки или зрительные нервы.

Наблюдают:

- транзиторные эпизоды снижения зрения;
- его постоянное прогрессивное снижение;
- или то и другое.

Слепоте часто предшествуют причудливые зрительные расстройства и ночная слепота. Для рак-ассоциированной ретинопатии характерна специфическая клиническая триада в виде: нарушения светочувствительности,

парацентральных круговых скотом, уменьшение калибра ретинальных артерий при офтальмоскопии. В спинномозговой жидкости повышен уровень IgG. Наиболее часто данный синдром дифференцируют с лептоменингальными метастазами рака, вызывающими диффузную инфильтрацию зрительного нерва или хиазмы, без каких-либо изменений при КТ или МРТ, и зрительными нарушениями, обусловленными химиотерапией, либо облучением, если сетчатка или зрительный нерв находились в зоне лечебного поля. Уменьшение выраженности зрительных расстройств наблюдали у некоторых пациентов при лечении первичной опухоли и приеме кортикостероидов.

**Синдром «жесткого человека».** Паранеопластический синдром «ригидного человека», stiff-mensyndrome — это крайне редко встречающийся синдром. Встречается у женщин с раком груди. Вначале появляется мышечное напряжение аксиальных и проксимальных отделов, ограничивающее нормальное движение и придающее пациенту позу «одеревеневшего» человека. Прогрессирование процесса приводит к общей ригидности мускулатуры. На фоне постоянного повышения мышечного тонуса любые внешние стимулы могут вызвать сильные мышечные болевые спазмы. Напряжение мышц уменьшается во время сна. Выявляют непостоянное усиление глубоких рефлексов и повышение рефлексов разгибательного типа.

На электронейромиограмме обнаруживаются постоянные разряды нормальных двигательных единиц, примерно одинаково выраженные в покое, во время расслабления, при пассивных и активных движениях (синдром «постоянной мышечной активности»). Полагают, что это связано с дефектом нисходящих стволово-спинальных путей, ингибирующих мышечный тонус и экстероцептивные спинальные рефлексы. Возможно, что в патогенезе заболевания играет роль нарушение ГАМК-эргической передачи, контролирующей эти пути. У 60 % пациентов выявляют сывороточные антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты – ферменту, участвующему в синтезе нейротрансмиттера гамма-аминомасляной кислоты и сконцентрированному в бета-клетках поджелудочной железы и ГАМК-эргических нейронах ЦНС. Ригидность смягчается при назначении больших доз реланиума, в некоторых случаях — вальпроевой кислоты, баклофена, тизанидина.

**Атрофия мышечных волокон IIb типа.** Мышечных волокон IIb типа — это быстрые гликолитические волокна. Данные волокна полагаются только на анаэробный метаболизм для получения энергии для сокращения, поэтому они имеют большое количество гликолитических ферментов. Эти волокна генерируют наибольшее количество силы за счет увеличенных размеров тел нейронов, аксонов и мышечных волокон. Злокачественные новообразования могут различными путями воздействовать на мышечную систему — путем непосредственного повреждения, давления, инфильтра-



ции соседних участков, нарушения микроциркуляции, а также вследствие общих метаболических сдвигов, в результате чего возникают мышечная слабость, быстрая утомляемость, диффузная мышечная атрофия преимущественно проксимальных отделов конечностей, фибриллярные подергивания, постепенное угасание глубоких рефлексов.

При гистологическом исследовании выявляются признаки поражения мышц смешанного характера: пучковое (неврогенное) и хаотическое (миопатическое) расположение атрофированных волокон, огрубение и набухание нервных волокон, что позволило некоторым авторам ввести термин «невромиопатия ракового генеза». При электромиографическом исследовании также выявляются «смешанные» типы кривых. Различают раковое истощение, при котором выявляется уменьшение мышечных волокон (простая атрофия), и раковую кахексию, для которой характерны дистрофические изменения в мышцах. Для дифференциальной диагностики атрофии мышц при новообразованиях с наследственными амиотрофиями и миопатиями необходимо учитывать быстрое развитие атрофии при злокачественных образованиях, слабую реакцию на холинергические средства, увеличение амплитуды колебания при электрической стимуляции. Прогноз неблагоприятный. Необходимо лечение основного заболевания (рака легкого, щитовидной железы и так далее).

## **ЛИХОРАДКА КАК ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

**Лихорадка** — это общая неспецифическая защитная реакция организма, возникающая при действии пирогенов, характеризуется повышением температуры тела вследствие перестройки центров терморегуляции на новый уровень функционирования. При этом нарушаются функции систем органов (в первую очередь — центральной нервной системы), что может привести к крайне тяжелым последствиям.

Основные причины гипертермии — нарушения функции центров терморегуляции (в основном гипоталамических), гормонально-метаболические нарушения теплопродукции и нарушения теплоотдачи. В результате страдает терморегуляция: организм утрачивает способность компенсировать быстрое нарастание теплопродукции, обусловленное влиянием экзогенных (токсины) или эндогенных (катехоламины, простагландины) пирогенных веществ, увеличением теплоотдачи, которая ухудшается за счет спазма периферических кровеносных сосудов. Предложено две гипотезы возникновения лихорадки при опухолях. Одни авторы считают, что растущая опухоль выделяет пирогенные вещества, которые, воздействуя на центры терморегуляции, вызывают лихорадку. По мнению других, лихорадка возникает под влиянием некроза быстрорастущей опухоли. После инфильтрации лейкоцитами некротизированных участков опухоли в них возникает воспалительная реакция, аналогичная воспалительной реакции, развивающейся в миокарде при инфаркте.

Лихорадка при опухолях может быть постоянной, послабляющей, перемежающейся. Изредка она сопровождается ознобами. Лихорадка встречается при любом типе опухоли, но с особым постоянством она наблюдается при злокачественных опухолях почек, печени и лимфоидной ткани. Лихорадка часто возникает у пациентов со злокачественными новообразованиями. В 30 % случаев она обусловлена непосредственно опухолью, в 70 % случаев — инфекцией. Главный дифференциальный признак — уровень нейтрофилов. У пациентов с нейтропенией велика вероятность инфекции, при нормальном количестве нейтрофилов следует искать другую причину. Лишь у 20 % пациентов с лихорадкой и нормальным количеством нейтрофилов причиной лихорадки является инфекция. При отсутствии инфекционного процесса главная причина лихорадки — продукция опухолью цитокинов. Лихорадка, индуцированная опухолью, уменьшается при приеме напроксена, индометацина, кортикостероидов, что является важным дифференциальным признаком. Опухоли почек. Приблизительно 11–12 % пациентов с гипернефроидным раком впервые обращаются к врачу в связи с длительной и будто бы беспричинной лихорадкой. Лихорадка иногда бывает единственным симптомом заболевания. В подобных случаях одновременно с лихорадкой отмечается выраженное снижение аппетита, вследствие чего развивается быстрое исхудание пациента, нарастание общей слабости. Классической триадой гипернефромы считается сочетание гематурии с болями и прощупываемой опухолью. Лихорадка в подобных случаях появляется раньше прощупываемой опухоли, поэтому с практической точки зрения основной диагностической триадой следовало бы считать сочетание гематурии с болями в поясничной области и лихорадкой. Во многих случаях гипернефромы одновременно с лихорадкой отмечается гепатомегалия, спленомегалия и повышение концентрации щелочной фосфатазы в крови. Несмотря на умеренную и даже высокую лихорадку, артериальное давление при гипернефроме часто оказывается повышенным. Сочетание лихорадки с артериальной гипертонией можно отнести к числу ранних проявлений гипернефромы и должно рассматриваться как основание для подробного урологического обследования пациента. Предположение о гипернефроме возникает только после появления макрогематурии, которая нередко возникает внезапно при общем вполне удовлетворительном состоянии. Спустя несколько дней гематурия прекращается. Несколько реже возникает микрогематурия. Гипернефрома относится к числу рано метастазирующих опухолей. Своевременная диагностика ее может быть достигнута только в том случае, если полное урологическое обследование пациента будет предприниматься в той стадии болезни, которая предшествует гематурии и пальпируемой опухоли. Приблизительно в 12 % случаев лихорадка оказывается одним из самых ранних признаков гипернефромы и после исключения других ее возможных причин должна служить основанием не только для экскреторной урографии, но и для почечной артерио-

графии или почечной венографии. Необходимость рекомендовать селективную ангиографию связана с тем, что лихорадкой проявляются опухоли только незначительных размеров, которые могут быть обнаружены применением только этого метода.

Опухоли печени часто сопровождаются длительной лихорадкой, которая вызывается либо присоединившейся инфекцией, либо ростом самой опухоли. Нетрудно угадать причину лихорадки у пациента с гепатомегалией, кахексией, желтухой и асцитом. Значительно труднее выяснить причину лихорадки, когда она является единственным признаком злокачественной опухоли печени. Следует отметить, что метастазы злокачественной опухоли в печень в 7 % случаев проявлялись только лихорадкой. В последние 10–15 лет стали применяться новые методы исследования печени, которые позволяют без вреда для здоровья пациента выявить даже незначительные по величине опухоли печени. Изотопное сканирование выявляет опухоли и другие образования печени диаметром свыше 2 см. Селективная ангиография позволяет обнаружить опухоли печени диаметром 1 см. К числу менее точных, но все же оправдавших себя диагностических методов относится пункционная биопсия печени. Локализация опухоли может быть достигнута применением изотопного сканирования или печеночной ангиографии. Последующая чрескожная биопсия в указанном месте иногда позволяет определить характер опухоли и причину длительной лихорадки. Длительная лихорадка вызывается иногда небольшой опухолью желчных путей, для выявления которой рекомендуется прибегать к холецистографии и восходящей холангиографии, выполняемой во время панэндоскопии. Большую помощь в выявлении опухоли брюшной полости оказывает также метод лапароскопии, особенно если он сочетается с прицельной биопсией, холецистографией и холангиографией.

Лимфогранулематоз особенно часто протекает с лихорадкой. Во время лихорадки вовлеченные в процесс лимфатические узлы быстро увеличиваются в размерах. После установления нормальной температуры размеры узлов заметно уменьшаются. Чаще других поражаются лимфатические узлы средостения. Размеры их резко варьируют у разных пациентов. Чаще всего отмечается увеличение паратрахеальных узлов справа. Значительно реже встречается увеличение лимфатических узлов корней легких и узлов, расположенных в местах бифуркации мелких бронхов. Незначительное увеличение их удается выявить только на томограммах. Брыжеечные, кишечные и забрюшинные лимфатические узлы нередко поражаются при гематосаркомах; при лимфогранулематозе они поражаются очень редко. О вовлечении в процесс этих узлов судят также по наличию отека поясничной области. Об их величине судят по данным кавографии и урографии. Эти методы позволяют обнаружить только значительное увеличение лимфатических узлов, ибо только резко увеличенные узлы могут вызвать характерные отклонения мочеточников и нижней полой вены. Величина и

расположение забрюшинных лимфатических узлов в настоящее время легко определяются методом изотопной лимфангиографии. Волнообразная лихорадка характерна для далеко зашедших случаев лимфогранулематоза. В более ранних стадиях эта болезнь протекает с кратковременными, часто ночными повышениями температуры иногда до 40–41 °С, после которых наступает профузное потоотделение. К утру температура тела может понизиться до нормы. Иногда одновременно с лихорадкой отмечается кожный зуд. После приема алкоголя у 2–5 % пациентов с лимфогранулематозом появляются боли в увеличенных лимфатических узлах. Боли начинаются через несколько минут после приема алкоголя, продолжаются от нескольких минут до часа и могут закончиться рвотой. Тошнота и рвота могут быть эквивалентами боли. В более поздних стадиях болезни появляется увеличение печени и селезенки, что заметно облегчает диагноз. Костный мозг в ранних стадиях лимфогранулематоза поражается не диффузно, а очагами, поэтому пункция грудины в начале болезни редко дает ценную диагностическую информацию. Диагностическое значение следует придавать только положительным результатам исследования костного мозга. Отсутствие в пунктате клеток Штернберга — Березовского не исключает лимфогранулематоза. Если косвенные клинические данные позволяют предполагать поражение абдоминальных или забрюшинных лимфатических узлов, рекомендуется произвести диагностическую лапаротомию.

Основная задача лечения лихорадки — это лечение опухоли, инфекции. У пациентов с нейтропенией лихорадка сама по себе опасна для жизни. Если инфекция исключена, то основная терапия — это НПВС. Они уменьшают температуру путем ингибирования циклооксигеназы, уменьшения синтеза простагландина E<sub>2</sub>. Также эффективны ГКС, которые ингибируют простагландин E<sub>2</sub>. Физические методы: обдувание вентиляторами, аппликация пузырей со льдом на области проекции крупных сосудов, обертывают пациента на 15–20 мин в простыни, смоченные водой комнатной температуры, назначают на 10–15 мин общие ванны с постепенно снижающейся температурой воды от 37,5 до 30,0 °С. Применяют также меры, направленные на нормализацию водно-электролитного баланса, устранение обезвоживания, нарушений дыхания, кровообращения. При злокачественной гипертермии внутривенно вводят: реополиглюкин; гемодез — капельно, гидрокортизон 100–150 мг; 10 % раствор кальция хлорида; 0,25 % раствор новокаина (2–4 мл/кг); ГКС.

## **ОРГАНИЗАЦИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ ПОМОЩИ ОНКОЛОГИЧЕСКИМ ПАЦИЕНТАМ**

Все пациенты с онкологическими заболеваниями, которые обращались в онкологические учреждения делятся на 4 клинические группы, в зависимости от того, какие методы лечения им необходимы. Принадлежность пациента к той или другой клинической группе рака проводится на

основании результатов обследования. В динамике заболевания клиническая группа может меняться и в большую, и в меньшую сторону.

К 1а клинической группе относят пациентов, клиническая картина которых неясна, у которых есть только подозрение на рак. На протяжении 10 дней лица из этой группы должны пройти углубленное исследование и диагноз злокачественной опухоли должен быть или подтвержден, или опровергнут. При подтверждении пациент переводится в другую клиническую группу, при опровержении снимается с учета у онколога.

К 1b клинической группе относятся пациенты с предопухолевыми состояниями — предраком, который может быть факультативный (иногда перерождается в рак) или облигатный (всегда перерождается в рак). Пациентов с факультативным предраком наблюдают врачи, профиль которых зависит от пораженного органа. Пациенты с облигатным предраком наблюдаются только у онкологов. При облигатном предраке практически обязательно хирургическое лечение с исследованием удаленных тканей на предмет злокачественного перерождения. После радикального лечения пациент с предраком еще 2 года должен наблюдаться у онколога.

2 клиническая группа — это пациенты со злокачественными опухолями, которые могут быть полностью излечены от рака после применения современных методов лечения или пациенты, у которых можно достичь длительной ремиссии заболевания. Эта группа делится на две подгруппы:

2а — это пациенты, которые подлежат радикальному лечению, то есть те, у которых возможно полное выздоровление.

2b — это пациенты с небольшим распространением опухолевого процесса (первая или вторая стадия рака).

3 клиническая группа — это пациенты, которые являются практически здоровыми, то есть прошли радикальное лечение и у них нет признаков рака. Они находятся под наблюдением онколога и при появлении признаков заболевания переводятся обратно во вторую группу для решения вопроса о радикальном лечении или в четвертую группу, если радикальное лечение не показано.

4 клиническая группа — это пациенты с распространенными формами опухолей, когда радикальное лечение уже невозможно, даже если планируется проведение хирургического, комбинированного или другого лечения. Таким пациентам, как правило, проводится только паллиативная помощь.

Паллиативная медицинская помощь онкологическим пациентам с онкологической патологией осуществляется на основании приложения к приказу МЗРБ от 10.11.2011 № 1092 «Об организации оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению РБ».

Паллиативная медицинская помощь — комплекс методов оказания медицинской помощи, применяемых в отношении граждан, страдающих неизлечимыми, ограничивающими продолжительность жизни прогрессирующими заболеваниями (далее — пациенты), и направленных на повышение ка-

чества жизни пациентов, их близких родственников и других лиц, которых пациенты обоснованно считают близкими родственниками (далее — ближайшее окружение пациента).

Оказание паллиативной медицинской помощи пациентам осуществляется на основании клинических протоколов или методов оказания медицинской помощи, разрешенных Министерством здравоохранения Республики Беларусь в соответствии с законодательством Республики Беларусь.

Паллиативная медицинская помощь оказывается пациентам: в хосписах; структурных подразделениях (палатах) больничных и (или) амбулаторно-поликлинических организаций здравоохранения любых форм собственности; на дому, в том числе, выездной службой государственной организации здравоохранения.

Для оказания паллиативной медицинской помощи может быть сформирована бригада медицинских работников под руководством врача-специалиста, состав которой определяется руководителем больничной или амбулаторно-поликлинической организации здравоохранения.

Основными задачами паллиативной медицинской помощи являются:

- устранение или уменьшение боли, других патологических симптомов, ухудшающих качество жизни, и страха смерти у пациентов при максимально возможном сохранении их сознания и интеллектуальных способностей;

- обучение ближайшего окружения пациентов правилам ухода за ними;

- оказание психотерапевтической, психологической помощи пациенту и его ближайшему окружению;

- осуществление преемственности с организациями здравоохранения и социальной защиты, общественными организациями по обеспечению качества жизни пациентов.

Нуждаемость пациента в оказании паллиативной медицинской помощи определяется врачебным консилиумом организации здравоохранения, в которой оказывается медицинская помощь по профилю заболевания, в порядке, установленном Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Показаниями для госпитализации пациентов в государственную организацию здравоохранения для оказания паллиативной медицинской помощи, являются:

- наличие онкологической, почечной, печеночной, сердечной, легочной, неврологической патологии в терминальной стадии, ВИЧ-инфекции в терминальной стадии СПИД, туберкулеза в терминальной стадии;

- неспособность пациентов, продолжительность жизни которых ограничена, к самообслуживанию вследствие перенесенного заболевания и (или) инвалидности;

- необходимость подбора поддерживающей, обезболивающей терапии для последующего перевода на лечение в амбулаторных условиях.

Перечень категорий пациентов, которым может быть оказана паллиативная медицинская помощь, определяется управлением здравоохранения облисполкома, комитетом по здравоохранению Минского горисполкома.

Количество коек в государственных организациях здравоохранения для оказания паллиативной медицинской помощи планируется с учетом потребности населения, но не менее 25 коек на 500 тыс. населения.

Структура и штаты организаций (структурных подразделений) здравоохранения для оказания паллиативной медицинской помощи определяются в соответствии с Примерными штатными нормативами медицинских и других работников хосписов, утвержденными приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 9 июля 2010 г.

## **СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ**

Несмотря на успехи отечественной онкологии, численность пациентов с распространенными формами злокачественных опухолей не имеет тенденции к уменьшению. Паллиативная помощь в онкологии не ставит своей целью излечение пациента. Ее цель скромнее, но не менее важная — предупредить возможные осложнения, облегчить страдания пациента, ликвидировать косметические последствия хирургического лечения и т. д. Целью симптоматического лечения является коррекция нарушенных функций органов и систем в результате основного заболевания, а также вследствие примененных методов радикального лечения. Не менее важна и психологическая, духовная поддержка пациента, членов его семьи. Все это — элементы паллиативной помощи в онкологии. В программу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе против рака совершенствование паллиативной помощи занесено как одно из основных направлений современной онкологии во всем мире.

Проблема повышения качества жизни пациентов с онкологическими заболеваниями имеет свои особенности. Если для излеченных пациентов качество жизни имеет определяющее значение в плане их социальной и трудовой реабилитации, то для инкурабельных пациентов повышение качества жизни является основной и, пожалуй, единственно выполнимой задачей оказания помощи этой тяжелой категории пациентов. В своем отношении к безнадежным пациентам очень важным является уважение к жизни и достоинству этих людей. Однако основное бремя ухода за тяжелым пациентом лежит на членах его семьи. Члены семьи должны знать методы облегчения страданий своего больного родственника.

Основными страданиями пациентов в терминальной стадии онкологического заболевания являются: боль — 60–80 %; кахексия — 50 % тошнота и рвота — 40 %, запоры — 47 %, проблемы в полости рта — 60 %, дисфагия — 23 %, урологические проблемы — 23 %, одышка — 51 %, крово-

течения — 14 %, слабость, утомляемость — 32 %, пролежни — 19 %, диарея — 4 %, асцит — 6 %, лимфедема.

### **Фармакотерапия хронической онкологической боли**

Фармакологическое лечение хронической боли у пациентов с онкологической патологией осуществляется на основании Приказа МЗРБ от 10.12.2010 № 1318 «Об утверждении клинического протокола «Фармакотерапия хронической боли у пациентов с онкологической патологией».

Клинический протокол фармакологического лечения хронической боли у пациентов с онкологической патологией (далее — ХБО) предназначен для амбулаторно-поликлинических и больничных организаций здравоохранения Республики Беларусь и устанавливает единые требования к порядку назначения лекарственных средств, выбору и срокам терапии конкретными ненаркотическими и наркотическими анальгетиками у пациентов с онкологической патологией в терминальной стадии заболевания, а также у пациентов с онкологической патологией, получающих паллиативное специальное лечение (химиотерапию, гормонотерапию, лучевую терапию), не обеспечивающее необходимого анальгезирующего эффекта.

Фармакотерапию ХБО в амбулаторных условиях осуществляет врач-терапевт участковый, врач общей практики, врач-педиатр участковый (далее — врач-специалист первичной медицинской помощи).

Консультативно-методическую помощь врачу-специалисту первичной медицинской помощи при лечении ХБО осуществляют районный онколог по месту жительства пациента, а также врачи хосписов.

Бригады скорой помощи осуществляют выполнение врачебных назначений по купированию ХБО в ночное время, в выходные и праздничные дни, а также самостоятельно назначают лечение при некупируемом болевом синдроме в соответствии с настоящим протоколом.

Боль является эволюционно выработанным типовым процессом, возникающим в результате действия на организм ноцицептивных (повреждающих) факторов или ослабления антиноцицептивной защиты. По сути своей, боль — физиологический процесс, необходимый для нормальной жизнедеятельности и информирующий организм о воздействиях, представляющих для него потенциальную опасность. У пациентов с онкологической патологией боль не является временным или преходящим ощущением, в ней нет биологической целесообразности, она не имеет защитной роли. Наоборот, боль у онкологического пациента ведет к дезадаптации, к патологическому восприятию как болевых, так и неболевых импульсов и сопровождается различными нарушениями на всех уровнях жизнедеятельности организма — от нарушений микроциркуляции до психоэмоциональных расстройств и проблем в социальной сфере. Еще одной важной особенностью болевого синдрома у пациентов с диссеминированными формами рака является нарастание болевого синдрома по мере прогрессирования опухолевого процесса.



Боль всегда субъективна. Помимо локализации и характера повреждения, природы повреждающего фактора восприятие боли определяется психологическим состоянием человека и его индивидуальным жизненным опытом. Особенно важен этот аспект при хронической боли, которая продолжается длительный период времени и приобретает статус самостоятельной болезни (хронический болевой синдром).

Около 80 % пациентов с распространенным опухолевым процессом страдают от боли. В 2005 г. Всемирная организация здравоохранения (далее — ВОЗ) указала, что одной из основных составляющих противораковой борьбы в любой стране независимо от экономических ресурсов должны быть «организация комплексной паллиативной помощи, обеспечивающей ослабление боли», «разработка минимальных национальных стандартов устранения боли», «обеспечение наличия и доступности опиатов, особенно морфина для перорального приема».

Хроническая онкологическая боль может быть эффективно купирована у 90 % пациентов со злокачественными новообразованиями, а в 10 % случаев может быть снижена ее интенсивность.

На первом этапе лечения хронической боли у пациентов с онкологической патологией следует исключить боли, связанные с неотложным состоянием — патологическим переломом, метастатическим поражением головного мозга либо мозговых оболочек, перфорацией полого органа, кишечной непроходимостью, обструкцией мочевыводящих путей либо инфекционным процессом.

В зависимости от этиологии рассматривают три основных типа хронической онкологической боли:

- ноцицептивную, в которой различают соматическую (связанную с поражением костей и мягких тканей) и висцеральную (поражение и перерастяжение полых и паренхиматозных органов);
- нейропатическую (наиболее часто связана с поражением или сдавлением нервных структур);
- психогенную.

Необходимо помнить, что у пациентов с онкологической патологией в большинстве случаев имеет место смешанный механизм возникновения болевого синдрома.

### **Оценка интенсивности хронической боли онкологической**

Поскольку боль является субъективным ощущением пациента, основой выбора тактики лечения и оценки его эффективности является информация, предоставляемая самим пациентом. Тем не менее необходимо помнить, что информация, получаемая в ходе общения с пациентом, не всегда верна. Пациенты часто склонны занижать интенсивность болей, когда речь идет о применении наркотических анальгетиков, из опасения развития зависимости, из страха, связанного с необоснованным представлением о том, что их назначение равносильно смертному приговору. Поэтому важной со-

ставной частью лечения болевого синдрома у пациентов с онкологической патологией является доверительная беседа с пациентом и с членами его семьи. Готовность пациента сотрудничать с врачом, наблюдение за пациентом его родственниками, медицинским работником — необходимые условия успешного лечения болевого синдрома.

Начальная оценка ХБО включает:

— тщательный сбор анамнеза с акцентом на характеристики болевого синдрома (одна из основных задач — установить наличие нейропатического компонента с целью выбора адекватного лечения);

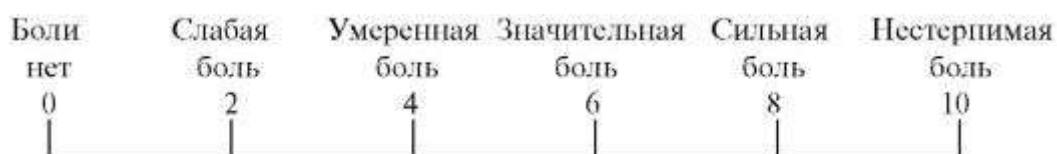
— физикальное обследование;

— оценку состояния психики пациента;

— прогноз в отношении онкологического заболевания.

При первичном назначении анальгетиков врач должен в течение 24 ч оценить эффективность фармакотерапии ХБО и определить сроки следующего осмотра с целью оценки интенсивности и характеристики боли, а также коррекции схемы лечения (не реже 1 раза в неделю, при необходимости — чаще).

Оценка интенсивности ХБО должна производиться при помощи специальной визуальной аналоговой шкалы (далее — ВАШ), которая представляет собой линию длиной 10 см, градуированную слева направо от отметки «Нет боли» до отметки «Невыносимая боль» (рисунок 1). Наиболее часто применяется вариант шкалы, построенной в виде линейки, где на стороне, обращаемой к пациенту, на шкале отсутствуют деления, а оставлены только вышеупомянутые обозначения. Пациенту предлагается указать точку на шкале, соответствующую его болевым ощущениям. На стороне линейки, обращенной к врачу, имеется градуированная от 0 до 10 шкала, позволяющая количественно фиксировать интенсивность ХБО для последующего контроля эффективности лечения.



**Рисунок 1 — Визуальная аналоговая шкала для оценки интенсивности болевого синдрома (ВАШ)**

Выбор анальгетиков, их дозового режима и ко-анальгетиков.

Лечение ХБО начинают на основании оценки ее интенсивности, сделанной самим пациентом. Кроме анальгетиков назначаются ко-анальгетики — лекарственные средства, которые сами непосредственно не обладают анальгетическим эффектом, но способны повысить эффективность других анальгетиков и улучшают качество жизни пациента (таблица 5). В основе фармакотерапии нарастающей ХБО лежит трехступенчатая схема, рекомендован-

ная Всемирной организацией здравоохранения в 1986 г., — «лестница ВОЗ» (рисунок 2).

		<u>3-я ступень</u>
	<u>2-я ступень</u>	«Сильные» опиоидные анальгетики ± ненаркотические анальгетики ± ко-анальгетики
<u>1-я ступень</u>	«Слабые» опиоидные анальгетики ± ненаркотические анальгетики ± ко-анальгетики	
Ненаркотические анальгетики ± ко-анальгетики		

**Рисунок 2 — Трехступенчатая схема фармакотерапии нарастающей боли ХБО**

При проведении обезболивающей терапии необходимо соблюдать следующие основные принципы:

Дозу анальгетиков подбирают индивидуально в зависимости от интенсивности и характера болевого синдрома, добиваясь устранения или значительного облегчения боли за 2–3 дня.

Назначают анальгетики регулярно строго «по часам» (круглосуточно), а не «по требованию», т. е. очередную дозу лекарственного средства пациент должен получать до прекращения действия предыдущей дозы.

Анальгетики применяют по «восходящей», т. е. от максимальной дозы слабо действующего к минимальной дозе сильно действующего. Дозу сильных наркотических анальгетиков увеличивают до получения клинического эффекта обезболивания.

По возможности избегать инъекционного введения анальгетиков, максимально использовать возможности перорального, трансректального и трансдермального путей введения лекарственных средств.

Ожидаемая продолжительность жизни пациента не должна влиять на выбор анальгетика.

На каждом этапе лечения прежде, чем увеличивать дозу анальгетика, необходимо добавить к лечению ко-анальгетики.

Лекарственные средства морфия можно безопасно вводить в возрастающих количествах до тех пор, пока не будет получено адекватное обезболивание. «Правильная доза» — это та доза морфина, которая эффективно облегчает боль до тех пор, пока вызываемые им побочные реакции переносятся пациентом. Какой-либо стандартной дозы морфина не существует.

Побочные эффекты анальгетиков должны предупреждаться и в случаях их возникновения — адекватно лечиться.

Эпидуральное введение опиатов показано в тех случаях, когда остальные возможности анальгезии исчерпаны, а боль резко выражена, особенно при глубоких соматических и висцеральных болях. Для оценки эффективности этого способа введения в стационарных условиях производится разовое эпидуральное введение наркотического анальгетика (как правило, морфина или фентанила в специально приготовленных растворах), после чего устанавливается катетер, через который могут осуществляться как инъекции, так и длительные инфузии опиатов.

### ***Лечение ХБО. 1-я ступень (1-3 балла по ВАШ)***

Лечение следует начинать с назначения парацетамола или других НПВС. Эти лекарственные средства обладают достаточно высоким эффектом в лечении хронического болевого синдрома у пациентов с онкологической патологией, но имеют верхний предел дозы, превышение которого не приводит к увеличению эффективности. Выбор дозы и режима введения НПВС осуществляется эмпирически. Иногда необходима смена нескольких лекарственных средств из этой группы, прежде чем будет достигнут достаточный анальгезирующий эффект — при условии, что интенсивность боли не нарастает и в процессе подбора анальгетика пациент не испытывает страданий. В противном случае переходят к следующим ступеням.

При назначении парацетамола пациентам с поражением печени (мета-статическим, алкогольным или иным) необходимо помнить о возможных проявлениях гепатотоксичности уже на невысоких дозах лекарственного средства (до 4 г).

При назначении НПВС следует помнить об их антипиретическом эффекте, который может затруднить диагностику инфекционных процессов — особенно у ослабленных пациентов с угнетенным иммунитетом.

Необходимо учитывать усиление гастроинтестинальной токсичности при одновременном назначении НПВС и кортикостероидов. Следует избегать назначения неселективных НПВС пациентам с «язвенным» анамнезом.

Применение НПВС у пациентов с нарушением функции почек, в состоянии обезвоженности, с явлениями сердечной недостаточности или неконтролируемой гипертензии сопровождается значительным риском развития почечной недостаточности. То же касается пациентов старческого возраста.

Лекарственные средства этой группы способны также ингибировать агрегацию тромбоцитов, поэтому следует избегать назначения НПВС пациентам с тромбоцитопениями или с проявлениями геморрагического синдрома.

При длительном (более двух недель) систематическом использовании метамизола натрия может развиваться лейкопения и связанные с ней инфекционные осложнения.

Чтобы нивелировать вышеуказанные издержки НПВС-терапии, синтезированы средства с селективным воздействием на ЦОГ–2. Их применение обеспечивает большую безопасность применения у пациентов с заболеваниями ЖКТ.

НПВС пролонгированного действия могут использоваться после подбора суточной дозы обезболивания НПВС быстрого действия.

Рекомендуемые дозы и кратность введения / приема лекарственных средств этой группы приведены в таблице 3.

Таблица 3 — Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства в лечении хронической боли (первая ступень обезболивания по рекомендациям ВОЗ)

Лекарственное средство	Формы выпуска	Время до начала действия, мин	Побочные эффекты	Максимальная суточная доза, мг	Кратность введения/приема
Ацетаминофен (парацетамол)	Таблетки, свечи	15–30	Гепатотоксичность	4000	4–6 раз в/в в сутки
Ацетилсалициловая кислота	Таблетки	15–30	Гастроинтестинальная токсичность (далее — ГИТ), аллергия, нарушение свертывания крови	3000	3 раза в сутки
Ибупрофен	Таблетки	15–30	ГИТ, аллергия, почечная недостаточность	2400	4 раза в сутки
	Гель	120		2400	3 раза в сутки
Кетопрофен	Таблетки, ампулы	30	ГИТ, почечная недостаточность	300	4 раза в сутки
Диклофенак	Таблетки, ампулы, свечи	30	ГИТ, почечная недостаточность	300	4 раза в сутки
Кеторолак	Таблетки, ампулы	30	ГИТ, почечная недостаточность	90	3 раза в сутки
Напроксен	Таблетки	30	ГИТ, почечная недостаточность	1000	2 раза в сутки
Лорноксикам	Таблетки, порошки для приготовления раствора для парентерального введения	20 10–15	ГИТ, почечная недостаточность	32	2 раза в сутки
Нимесулид	Таблетки, порошок, гель	30	Тошнота, изжога	400	2 раза в сутки
Мелоксикам	Таблетки, свечи	60	Диспепсия, головная боль отеки, обострение БА	15	1 раз в сутки
Индометацин	Таблетки	30	ГИТ, почечная недостаточность	200	2 раза в сутки
Мегамизол натрия	Таблетки, ампулы	30	ГИТ, почечная недостаточность	3000	4 раза в сутки

### **Лечение ХБО. 2-я ступень (4–6 баллов по ВАШ)**

Когда НПВС исходно не позволяют добиться удовлетворительного эффекта либо возможности их применения исчерпаны, показано назначение так называемых «слабых» опиоидов (вторая ступень «лестницы ВОЗ»), к которым относятся наркотическое средство кодеин либо психотропное вещество трамадол (таблица 4). Эти лекарственные средства рекомендуется назначать в комбинации с НПВС. Их комбинированное применение позволяет снизить дозу наркотических лекарственных средств.

Таблица 4 — Наркотические анальгетики второй ступени обезболивания по рекомендациям ВОЗ («слабые»)

Лекарственное средство	Форма выпуска	Время до начала действия	Стартовая суточная доза, мг	Кратность введения/приема	Максимальная суточная доза, мг	Побочные эффекты
Кодеин	Таблетки, порошок	30–60 мин	60–120	2–3 раза в сутки	240	Запор, сонливость
Трамадол	Ампулы, капсулы	5–10 мин 40–50 мин	50–100	4–6 раз в сутки	400	Головокружение, головная боль, тревожность, галлюцинации, гошнота, рвота
	Таблетки	1,5–2 ч		2–4 раза в сутки		

Хорошим обезболивающим эффектом обладает сочетание «кодеин — парацетамол», при этом рекомендуется использовать максимальную дозу парацетамола. Возможно использование других комбинированных лекарственных средств. Если комбинированные лекарственные средства содержат относительно небольшие дозы кодеина (до 16 мг), то их целесообразно использовать непосредственно после анальгетиков 1-й ступени. Суточная доза комбинированного лекарственного средства, включающего кодеин, лимитирована максимальной разовой/суточной дозой входящих в его состав других лекарственных средств.

В амбулаторных условиях назначение трамадола следует начинать с 50 мг внутрь каждые 4–6 ч. Прием лекарственного средства следует прекращать только в том случае, если достигнута максимальная суточная доза в 400 мг, а необходимого анальгезирующего эффекта не удалось достичь либо эффект закончился. При подборе дозы в стационаре при условии мониторинга состояния пациента кратность введения может быть чаще (каждые 2–3 ч), а суточная пероральная доза выше (до 600 мг). Трамадол пролонгированного действия может использоваться после подбора суточной дозы обезболивания формами трамадола быстрого действия.

Если когда показано назначение «слабых» опиоидов (кодеин или трамадол), но их применение по каким-либо причинам невозможно, может на-

значаться флупиртина малеат в виде капсул по 100 мг. Обычно начальная разовая доза флупиртина малеата у взрослых составляет 200 мг в сутки однократно на ночь. Обычно применяют в дозе по 100 мг три раза в сутки. При неэффективности суточная доза у взрослых до 600 мг (по 200 мг три раза в сутки). Следует соблюдать осторожность у пожилых пациентов с тяжелыми заболеваниями печени и почек, сокращая суточную дозу до 300 мг. Флупиртина малеат можно также применять при острой и хронической боли в спине, боли после хирургических вмешательств и травм. Флупиртина малеат противопоказан детям, беременным и кормящим.

### **Лечение ХБО. 3-я ступень (7–10 баллов по ВАШ)**

На третьей ступени лечения хронической боли применяются «сильные» наркотические анальгетики (таблица 5). Необходимо отметить, что увязывание выраженности болевого синдрома и ступени анальгезирующей терапии достаточно условно. Например, слабая или умеренная боль, появившаяся или усиливающаяся на фоне приема анальгетиков 1 и 2-й ступени, требует «сильных» наркотических средств.

Таблица 5 — Наркотические анальгетики третьей ступени обезболивания\* по рекомендациям ВОЗ («сильные»)

Лекарственное средство и путь введения	Время до начала действия	Стартовая суточная доза***	Кратность введения/приема	Побочные эффекты
Морфин (перорально)	60–120 мин	30 мг	2 раза в сутки	Тошнота, рвота, запор, снижение АД, тахикардия, угнетение дых. центра, головокружение, сонливость, слабость
Фентанил	1–3 мин	8 мг	до 24 раз в сутки	Угнетение дыхания, гиповентиляция, головная боль, сонливость, тошнота, рвота, брадикардия
Морфин (парентерально)**	10–15 мин	5–10 мг	4–6 раз в сутки	См. выше, а также местные реакции (гиперемия, отек в месте инъекции)
Фентанил (трансдермально)	12–18 час	12,5–25 мкг/час	1 раз в 3 суток	См. выше, а также местные реакции: зуд, высыпания, гиперемия кожи
Гидроморфон (перорально)	6–8 час	8 мг	1 раз в сутки	Запор, тошнота, рвота, сонливость, головная боль, головокружение
Метадона гидрохлорид (раствор для приема внутрь 5 мг в 1 мл)	30 мин	5 мг	1 раз в сутки	Тошнота, рвота, запор, сонливость, головная боль, головокружение, слабость

Примечания: \* Предела суточной дозы нет, максимальная доза зависит от степени выраженности побочных эффектов. \*\* Рекомендуется внутривенное или подкожное введение, внутримышечных инъекций следует избегать. \*\*\* У пациентов, ранее не принимавших слабые или сильные наркотические анальгетики. При переводе со «слабых» наркотиков на «сильные» или при ротации «сильных» наркотиков стартовая доза рассчитывается с учетом эквивалентного коэффициента.

По действию на опиат-рецепторы опиоиды делятся на три группы:  
— чистые агонисты (морфин, гидроморфон, кодеин, фентанил, трамадол, метадона гидрохлорид);  
— агонисты — частичные антагонисты (бупренорфин);  
— агонисты-антагонисты (буторфанол).

Чистые агонисты не назначаются вместе с лекарственными средствами агонистами — частичными антагонистами и агонистами-антагонистами.

Чистые агонисты — морфин, гидроморфон, фентанил и метадона гидрохлорид («сильные» наркотические анальгетики) не имеют «потолка» действия, т. е. не имеют максимальной дозы.

Практика назначения наркотических анальгетиков спорадически или «ежедневно на ночь» является ошибочной и недопустимой.

Широко используемый в республике тримеперидин (промедол) не является лекарственным средством, предназначенным для лечения хронической боли. Короткий эффект (2–4 ч), спектр побочных эффектов при длительном использовании и исключительно парентеральный способ введения не позволяют использовать тримеперидин (промедол и др.) в качестве лекарственного средства 3-й ступени лечения хронической боли.

Если на предшествующих этапах лечения хронической боли возможности монотерапии НПВП, а также «слабых» опиоидов были исчерпаны, в самом простом случае может быть осуществлен переход к приему перорального морфина в суточной дозе 60 мг (например, прием морфина сульфата (таблетки пролонгированного действия) в дозе 30 мг каждые 12 ч или гидроморфона гидрохлорида в дозе 8 мг каждые 24 ч). При этом в течение суток следует оценить эффективность такого лечения и принять решение либо о его продолжении, либо об увеличении разовой дозы лекарственного средства, либо о назначении терапии прорыва боли формами морфина быстрого действия.

Подбор дозировки «сильных» наркотических анальгетиков рекомендуется начинать с применения опиатов с коротким периодом полувыведения — с целью избежать проблем, связанных с кумуляцией лекарственного средства.

В случаях выраженного болевого синдрома подбор суточной дозы лекарственного средства рекомендуется проводить в условиях стационара или отделения дневного пребывания. При недостаточном анальгезирующем эффекте производится повышение разовой дозы лекарственного средства или уменьшение интервалов между введениями. Оценка эффекта производится через 60 мин после назначения морфина внутрь и через 15 мин при внутривенном введении. В том случае если боль не уменьшилась либо усилилась, доза морфина увеличивается (в тяжелых случаях удваивается), эффект снова оценивается через 60 и 15 мин в зависимости от способа введения — и так до достижения требуемого эффекта. При уменьшении болевого синдрома менее чем на 50 % морфин вводится повторно в той же дозе с повторной оценкой эффекта через 60 и 15 мин соответственно. При уменьшении болевого синдрома более чем на 50 % лечение продолжается



в той же дозе с интервалом, учитывающем период полувыведения лекарственного средства (обычно 4 ч для наркотических анальгетиков быстрого действия). Повторный осмотр пациента осуществляется через 24 ч. В случае достижения требуемого анальгезирующего эффекта пациента переводят на прием пролонгированных форм "сильных" опиоидов в соответствии с таблицей эквивалентных доз.

Доза морфина зависит от того, принимались ли наркотические анальгетики ранее: в тех случаях, когда не принимались, начальная разовая доза составляет при пероральном приеме 10–30 мг или 5–10 мг при парентеральном введении.

Для смены одного опиата на другой, а также при переходе с одного пути введения лекарственного средства на альтернативный необходимо пользоваться правилом «эквивалентных доз». Доза, необходимая для приема перорально, практически всегда будет больше, чем при парентеральном введении. При смене одного опиата быстрого действия на другой введение нового лекарственного средства начинают с половины рассчитанной эквивалентной дозы, затем дозу увеличивают до эффекта обезболивания. При замене опиата быстрого действия на другое лекарственное средство пролонгированного действия (например, замена морфина быстрого действия гидроморфоном пролонгированного действия) введение начинают с 50–75 % эквивалентной дозы и, при необходимости, увеличивают ее до достижения обезболивающего эффекта.

Подкожное введение морфина не используется у пациентов:

- ✓ с отеками;
- ✓ стерильными абсцессами в месте подкожных инъекций;
- ✓ с заболеваниями свертывающей системы крови;
- ✓ с выраженными нарушениями микроциркуляции.

В этих случаях при необходимости парентерального введения морфин вводится внутривенно.

После определения дозы может быть осуществлен перевод на лекарственные формы пролонгированного действия при помощи таблицы эквивалентных доз (таблица 6).

Таблица 6 — Таблица эквивалентных доз (рекомендуемый пересчет дозировок «сильных» наркотических анальгетиков при переходе на фентанил в форме трансдермальной терапевтической системы)

Фентанил в виде ТТС	Морфин пероральный	Морфин парентеральный*	Гидроморфон пероральный	Метадон пероральный
25 мкг/ч	60 мг/сут	20 мг/сут	8 мг/сут	5 мг/сут
50 мкг/ч	120 мг/сут	40 мг/сут	16-24 мг/сут	10 мг/сут
75 мкг/ч	180 мг/сут	60 мг/сут	32 мг/сут	15 мг/сут
100 мкг/ч	240 мг/сут	80 мг/сут	40 мг/сут	20 мг/сут

Примечание: \*Внутривенно или подкожно.

Такова обычная тактика в отношении морфина. Появление болей к концу интервала между введениями анальгетика — показатель того, что требуется увеличение дозы лекарственного средства.

Удобным для применения (как правило, однократное введение в сутки) является назначение метадона гидрохлорида в виде раствора для приема внутрь по 5 мг в 1 мл. Обычная разовая доза метадона гидрохлорида у взрослых составляет 5 мг в сутки. При подборе дозы необходимо ее повышение до получения облегчения боли. Максимальная суточная доза метадона гидрохлорида у взрослых составляет 20 мг. Следует соблюдать осторожность при повторных введениях метадона гидрохлорида у пожилых и пациентов с тяжелыми заболеваниями, учитывая его длительный период полувыведения (от 20 до 36 ч). Метадон гидрохлорид противопоказан детям.

Альтернативой оральным и инъекционным опиоидам является неинвазивная лекарственная форма фентанила в виде ТТС (пластырь). Необходимо указать, что стандартной практикой является подбор адекватной дозы «сильного» наркотического анальгетика при помощи парентеральной формы морфина с последующим пересчетом соответствующей дозировки на фентанил в виде ТТС (таблица 6).

Фентанил в виде ТТС назначается при стабильном выраженном болевом синдроме. Анальгезирующий эффект фентанила при применении его в виде ТТС реализуется через 12–18 ч и достигает пика, как правило, в период между 24 и 48 ч, продолжаясь до 72 ч. Пластырь используется в течение 72 ч. Если после первого применения адекватное обезболивание не достигнуто, то последующая доза может быть увеличена только после окончания действия предыдущего пластыря, т. е. не ранее чем через 72 ч после его размещения на теле. Если требуется, то дозу увеличивают каждые 3 дня на 12,5–25 мкг/ч. При дозе, превышающей максимальную дозировку имеющихся в наличии фентанила в виде ТТС, одновременно наклеивают несколько пластырей в соответствующей суммарной дозировке. В случаях резкого усиления боли на фоне применения фентанила в виде ТТС и неэффективности действия ко-анальгетиков, необходимо использовать дополнительное введение короткодействующих «сильных» наркотических анальгетиков (морфин). При последующем применении фентанила в виде ТТС доза увеличивается, при дестабилизации ХБО (учащение прорывов боли) принимается решение о смене наркотического средства и схемы лечения. Фентанил в виде ТТС не рекомендуется применять у пациентов с кахексией, выраженной лимфедемой, внутричерепной гипертензией.

Специального лечения требует нейропатическая боль, не поддающаяся устранению опиоидными и неопиоидными анальгетиками. Нейропатическая боль чаще всего имеет сочетанный характер и возникает как компонент ноцицептивного (висцерального или соматического) болевого синдрома. Поэтому комплекс противоболевой терапии при наличии нейропа-

тического компонента должен включать специальные лекарственные средства наряду с ненаркотическими/наркотическими анальгетиками.

Средства лечения нейропатической боли делят на традиционные, рекомендуемые ВОЗ (1986, 1996): антидепрессанты, противоэпилептические средства, лекарственные средства, родственные местным анестетикам; и специальные патогенетические средства последнего поколения разного механизма действия: агонисты тормозного медиатора — ГАМК, антагонисты ВАР, антагонисты ионов кальция (Са), агонисты адренергических альфа<sub>2</sub>-рецепторов. Антинейропатическое действие могут проявлять антагонисты кальция (нимодипин, верапамил) и агонисты адренергических альфа<sub>2</sub>-рецепторов (клонидин, например, в виде клофелина), назначаемые в обычных терапевтических дозах, а также лекарственные средства, обладающие свойствами антагонистов рецепторов ВАР: ламотриджин в дозе от 25 до 200 мг/сут внутрь, тизанидин 12–36 мг/сут внутрь.

Пациент и родственники должны быть предупреждены о возможных побочных эффектах, мерах профилактики и лечения и настроены на сотрудничество с врачом.

При назначении наркотических анальгетиков наиболее часто наблюдается седативный эффект, угнетение дыхания, запоры, тошнота и рвота. Может развиваться также миоклония, миоз, сухость во рту, зуд, дисфория, в старческом возрасте возможны галлюцинации.

Седативный эффект наиболее выражен первые дни после начала приема опиатов, уменьшаясь в ходе лечения. Если седативный эффект значительно нарушает качество жизни пациента, при хорошем анальгезирующем эффекте возможно назначение кофеина или метилфенидата, или, в крайних случаях, снижение дозы наркотического анальгетика до 25 % для уменьшения седации.

Угнетение дыхания является наиболее серьезным осложнением лечения наркотическими анальгетиками. У пациентов с онкологической патологией это крайне редкое осложнение. При тщательном подборе дозы в подавляющем большинстве случаев удается подобрать режим введения, позволяющий добиться хорошего анальгезирующего эффекта при адекватном дыхании. Как правило, в ходе систематического приема опиатов развивается устойчивость к угнетению дыхания, что позволяет постепенно увеличивать их дозу без развития осложнений. В случае угрозы угнетения дыхания (чаще у пациентов с исходно нарушенной функцией дыхания или при сопутствующей бронхиальной астме) показано назначение лекарственных средств — антагонистов (налоксон), что позволяет восстановить функцию дыхания, но может привести к развитию синдрома «отмены». При отравлении опиоидными анальгетиками начальная доза налоксона составляет 400 мкг внутривенно медленно (в течение 2–3 мин), внутримышечно или подкожно. При угрожающих жизни состояниях предпочтителен внутривен-

ный путь введения. Повторные дозы можно вводить через 3–5 мин до появления сознания и восстановления спонтанного дыхания.

Запоры — наиболее частый из побочных эффектов приема опиатов. Наиболее выражены запоры в старческом возрасте и в случаях иммобилизации пациента, обусловленной локализацией поражения или тяжестью состояния. В случае развития запора у пациентов с онкологической патологией необходимо помнить о возможности механической кишечной непроходимости.

Для профилактики опиоид-опосредованных запоров слабительные средства назначаются с первого дня терапии наркотическими анальгетиками. При необходимости к ним добавляются прокинетики. Рекомендуется увеличение в диете доли грубой растительной клетчатки.

Тошнота и рвота купируются применением антиэметиков. У большинства пациентов тошнота и рвота уменьшаются или исчезают в течение 7–14 дней от момента поступления стабильной дозы опиата в организм. При некупируемых тошноте/рвоте необходима ротация на другой опиат или смена способа введения.

Ко-анальгетики. На всех ступенях обезболивания анальгетики могут сочетаться с ко-анальгетиками: противосудорожными средствами, глюкокортикоидами, антидепрессантами, бензодиазепиновыми транквилизаторами и симптоматическими средствами, улучшающими качество жизни пациента: спазмолитиками, противорвотными и другими (таблица 7).

Таблица 7 — Ко-анальгетики и симптоматические лекарственные средства

п.п. №	Категории и наименование лекарственных средств	Лекарственная форма	Разовая доза	Максимальная суточная доза
1.	Глюкокортикоиды			
1.1.	Дексаметазон	таблетки, ампулы	0,75–20 мг	по показаниям
1.2.	Преднизолон	таблетки, ампулы	5 мг	по показаниям
2.	Бензодиазепиновые транквилизаторы			
2.1.	Хлордиазепоксид	драже	5–10 мг	30–50 мг
2.2.	Диазепам	таблетки, ампулы	2,5–5,0 мг	15–60 мг
2.3.	Алпразолам	таблетки	0,25–0,5 мг	4,5 мг
2.4.	Медазепам	таблетки	10 мг	80 мг
2.5.	Клоназепам	таблетки	0,5 мг	8 мг
3.	Антипсихотические средства (нейролептики)			
3.1.	Хлорпромазин	драже, ампулы	25–300 мг	1500 мг
3.2.	Галоперидол	таблетки, ампулы	1,5–3 мг	10–15 мг
3.3.	Хлорпротиксен	таблетки	15–25 мг	200 мг
4.	Антигистаминные средства			
4.1.	Дифенилгидрамин	таблетки, ампулы	100 мг 50 мг	250 мг 150 мг
4.2.	Хифенадин	порошок, таблетки	25–50 мг	200 мг
4.3.	Хлоропирамин	таблетки, ампулы	25 мг	150 мг

## Окончание таблицы 7

п.п. №	Категории и наименование лекарственных средств	Лекарственная форма	Разовая доза	Максимальная суточная доза
5.	Противоэпилептические средства (антиконвульсанты)			
5.1.	Карбамазепин	таблетки	200 мг	1400 мг
5.2.	Ламотриджин	таблетки	25 мг	400 мг
5.3.	Габапентин	таблетки	300 мг	3600 мг
5.4.	Прегабалин	таблетки	75 мг	600 мг
5.5.	Вальпроаты	таблетки, таблетки замедленного высвобождения	150 мг	1500 мг
6.	Антидепрессанты			
6.1.	Амитриптилин	таблетки, ампулы	25 мг	200 мг
6.2.	Мапротилин	таблетки, ампулы	25 мг	200 мг
6.3.	Кломипрамин	таблетки	25 мг	200 мг
6.4.	Венлафаксин	таблетки, капсулы пролонгированного действия	37,5 мг 75 мг	375 мг
6.5.	Миртазапин	таблетки	15 мг	60 мг
7.	Седативные средства			
7.1.	настойка валерианы	флаконы	20–30 кап.	по показаниям
7.2.	Корвалол	флаконы	15–30 кап.	по показаниям
7.3.	трава пустырника	флаконы	30–50 кап.	по показаниям
8.	Бисфосфонаты			
8.1.	клодроновая кислота	капсулы, ампулы	400 мг	1600 мг
8.2.	золедроновая кислота	флаконы	4 мг	8 мг
9.	Миорелаксанты			
9.1.	Баклофен	таблетки	10 мг	75 мг
9.2.	Толперизон	ампулы, таблетки	100 мг	450 мг
	Категории и наименование лекарственных средств	Лекарственная форма	Разовая доза	Максимальная суточная доза
10.	Спазмолитики			
10.1.	Дротаверин	таблетки, ампулы	160 мг	480 мг
10.2.	Папаверин	таблетки, ампулы	40 мг	200 мг
10.3.	гиосцин бутилбромид	драже, суппозитории	10 мг	100 мг
11.	Противодиарейные средства			
11.1.	Лоперамид	капсулы, таблетки	2 мг	16 мг
12.	Антиэметики (противорвотные)			
12.1.	Метоклопрамид	таблетки, ампулы	10 мг	50 мг
12.2.	Ондансетрон	таблетки, ампулы	4–8 мг	24 мг
12.3.	Трописетрон	капсулы, ампулы	5 мг	5 мг
12.4.	Галоперидол	см. нейролептики		
13.	Местные анестетики			
13.1.	Лидокаин	пластырь, спрей, ампулы	250 мг	250
14.	Слабительные			
14.1.	натрия пикосульфат	капли	7,5 мг	15 мг
14.2.	Бисакодил	таблетки	5,0–10,0мг	30 мг
14.3.	сеннозиды А и В	таблетки	27 мг	54 мг
14.4.	Лактулоза	порошок, сироп	10–15 мл	30–45 мл
15.	Антиседативные			
15.1.	Кофеин	таблетки, ампулы	50–100 мг	300 мг
15.2.	Метилфенидат	таблетки	10–20 мг	60 мг

Антидепрессанты оказывают анальгезирующий эффект при болевом синдроме, связанном как с непосредственным поражением нервных стволов, так и с различными нейропатиями. Применяются в меньших дозах, чем в психиатрической практике, оказывают «морфин-сберегающее» действие, позволяя за счет синергизма уменьшать дозу опиатов. Могут усиливать седативный эффект наркотических анальгетиков и назначаемые на ночь способствуют нормализации сна у пациентов с хронической болью.

Противоэпилептические средства назначают также при болях, связанных с нейропатиями, особенно при болях «стреляющего» характера. Могут усиливать седативный эффект опиатов, что способствует нормализации сна, также могут вызывать угнетение функции костного мозга.

Глюкокортикоиды даже в малых дозах способны повышать аппетит, настроение, а также оказывают антиэметический эффект. В больших дозах применяются при костных болях, остром сдавлении спинного мозга, повышении внутричерепного давления, висцеральных болях. Побочные эффекты, как правило, могут развиваться лишь при длительном приеме в больших дозах. Нейролептики кроме седативного эффекта оказывают анальгезирующий эффект при нейропатиях, обладают «морфин-сберегающим» действием, а также являются эффективным противорвотным средством. Могут вызывать сухость во рту и экстрапирамидные расстройства.

Бензодиазепиновые транквилизаторы обладают анксиолитическим (противотревожным) действием, способствуют нормализации сна, обладают противорвотным эффектом. Могут усиливать седативное действие наркотических анальгетиков.

Местные анестетики применяются, как правило, для блокады нервных окончаний, стволов, сплетений, в ряде случаев и для спинальной блокады. Используются в комплексной терапии нейропатических болей.

### **Лечение тошноты и рвоты**

Как известно, тошнота и рвота являются одним из наиболее частых симптомов у пациентов с онкологической патологией. Основными их причинами являются: распространение и рост опухоли в области желудочно-кишечного тракта, печени, центральной нервной системе, цитостатическая терапия, лучевая терапия в области желудочно-кишечного тракта, печени или головного мозга, терапия препаратами опия, опухолевая интоксикация, запоры, инфекция или септицемия, почечно-печеночная недостаточность, гиперкальциемия, психический фактор. Для оценки тяжести тошноты и рвоты наиболее удобной является шкала, разработанная Национальным раковым институтом США. Для оценки тошноты используются следующие критерии:

- 0 степень — тошнота отсутствует;
- I степень — незначительно снижена возможность приема пищи;
- II степень — значительно снижена возможность приема пищи, но пациент может есть;
- III степень — прием пищи невозможен.

Рвота оценивается согласно следующим критериям:

0 степень — рвота отсутствует;

I степень — 1 эпизод рвоты на протяжении суток (24 ч);

II степень — 2–5 эпизодов рвоты на протяжении суток;

III степень — 6 и более эпизодов рвоты на протяжении суток или необходимость внутривенной гидратации;

IV степень — необходимость парентерального питания или наличие осложнений, требующих интенсивной терапии; коллапс.

Рвота — это сложная реакция организма, в которой принимают участие центральная нервная система, ЖКТ, дыхательная мускулатура и мышцы брюшного пресса. Рвоте может предшествовать тошнота с неприятными субъективными ощущениями, появлением слюнотечения, мышечной слабостью, снижением артериального давления и анорексией. Возникновение тошноты и рвоты контролируется, по меньшей мере, несколькими анатомическими структурами. Рвотный центр, расположенный в области солитарного пучка продолговатого мозга, получает импульс из:

- хеморецептивной триггерной зоны, которая локализуется на дне IV желудочка и содержит несколько видов рецепторов, которые реагируют на импульс, формирующийся в зависимости от биохимического состава крови. Такой механизм рвоты характерен при опухолевой интоксикации, уремии, введении цитостатиков;

- прессорорецепторов среднего мозга, раздражение которых возникает при повышении внутричерепного давления;

- интерорецепторов внутренних органов (вегетативные пути);

- рецепторов лабиринта;

- высших отделов центральной нервной системы (лимбическая система).

Таким образом, рвота у пациентов со злокачественными новообразованиями обусловлена либо периферическим, либо центральным механизмом. Периферический механизм рвоты обусловлен раздражением интерорецепторов желудка в связи с инфильтрирующим ростом опухоли, сопутствующими новообразованию воспалительными изменениями слизистой оболочки, механическим перерастяжением органа пищевыми массами и секретом при стенозе привратника или рубцах в области анастомозов (желудочно-кишечного, пищеводно-кишечного). Кроме того, рвота может быть обусловлена раздражением интерорецепторов глотки, дистальных отделов пищеварительного тракта, а также брюшины вследствие опухолевой инфильтрации и механической непроходимости (полной или частичной на различных уровнях кишечника), метастатического или воспалительного поражения брюшины. Центральный механизм рвоты у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, связан с разнообразными причинами, из которых важнейшими являются:

- экзогенная (медикаментозная) интоксикация;

- эндогенная интоксикация;

- повышение внутричерепного давления.

Экзогенная медикаментозная интоксикация в основном связана с применением цитостатических агентов. Кроме характера и дозы цитостатического препарата, на выраженность тошноты/рвоты влияют следующие факторы: переносимость предыдущих курсов химиотерапии, высокая психо-эмоциональная напряженность пациента во время лечения, индивидуальные факторы, масса опухоли. Эндогенная интоксикация — это, прежде всего действие продуктов распада опухолевых клеток, появляющихся при выраженных некротических процессах в опухоли на фоне угнетения функции печени и почек. Нередко интоксикация, обуславливающая рвоту, зависит от гиперкальциемии, которая может проявляться при тяжелом метастатическом поражении костей скелета. Повышение внутричерепного давления — еще одна из причин центральной рвоты, которая заключается в развитии внутричерепных опухолей как первичных, так и метастатических. Наличие объемного процесса в головном мозге обычно всегда ведет к повышению внутричерепного давления, при этом упорная, истощающая рвота может быть первым и единственным клиническим симптомом. Психогенные реакции с тошнотой и рвотой встречаются у пациентов с онкологической патологией гораздо реже, чем у других, что, вероятно, объясняется доминантой диагноза, ожидания исхода лечения и др. В то же время условно-рефлекторная рвота на вид, запах определенной пищи или ситуацию, которая ранее вызывала ее (цитостатическая терапия, обстановка, предшествующая инъекциям, и др.), наблюдается отнюдь не так редко.

Основными факторами, влияющими на выбор лечебной тактики тошноты и рвоты, являются выявление причины, вызвавшей рвоту, и определение основного механизма развития рвоты. Для фармакологического воздействия применяются противорвотные препараты, кортикостероиды, седативные препараты и проводятся мероприятия направленные на коррекцию нарушений, вызванных рвотой. Значение каждого из этих компонентов симптоматического лечения зависит от конкретной клинической ситуации. Кроме того, в случае рвоты III или IV степени (по NaCl) требуется достаточная гидратация в объеме до 1,5–2 л/сут. Исключением является рвота при повышении внутричерепного давления, связанного с развитием как первичных, так и метастатических опухолей головного мозга. В этом случае лечение может быть эффективным лишь при условии активной дегидратационной терапии, направленной на декомпрессию головного мозга. Эти цели достигаются ограничением приема жидкости, назначением глюкокортикоидов (дексаметазон до 16–20 мг/сут) и введением мочегонных средств осмотического действия (10–20 % раствор маннита 2 г/кг). При симптомах выраженного обезвоживания после применения раствора маннита водный баланс восстанавливается капельными инфузиями изотонического раствора NaCl, для улучшения венозного оттока пациенту придают возвышенное положение, возможно проведение люмбальной пункции.



## Лечение патологической икоты

Патологическая икота — это патологический дыхательный рефлекс, характеризующийся спазмом диафрагмы, приводящим к резкому вдоху и быстрому смыканию голосовых складок с характерным звуком. Икота — одно из самых неприятных осложнений, так как приносит пациентам со злокачественными новообразованиями длительные страдания. Причины возникновения икоты у этой категории пациентов могут быть следующие:

- прорастание опухоли в область диафрагмы;
- стеноз выходного отдела желудка (растяжение желудка);
- метастазы в печень;
- первичная опухоль головного мозга;
- метастатическое поражение головного мозга;
- уремия;
- раздражение диафрагмы и диафрагмального нерва близлежащими новообразованиями.

Первая помощь при патологической икоте заключается в глоточной стимуляции путем проглатывания сухого кусочка хлеба или небольшой порции алкоголя. Возможные способы экстренного лечения — стимуляция гортани, массаж места соединения твердого и мягкого неба с помощью палочки с ватой, применение мышечных релаксантов, а также сокращение растяжения желудка, повышение парциального давления  $\text{CO}_2$  в плазме. Сократить растяжение желудка можно с помощью мятной воды (капнуть масло мяты перечной в воду), которая способствует срыгиванию избытка желудочного газа благодаря расслаблению нижнего пищеводного сфинктера; метоклопрамида (церукала), который сокращает нижний пищеводный сфинктер и ускоряет опорожнение желудка, а также средств, уменьшающих количество газов (например, диметикон). При этом мятную воду и метоклопропамид нельзя принимать одновременно. Повысить парциальное давление  $\text{CO}_2$  в плазме возможно с помощью обратного вдыхания воздуха, выдохнутого в бумажный мешок, или задержки дыхания. Среди мышечных релаксантов баклофен (10 мг внутрь), нифедипин (10 мг внутрь), диазепам (2 мг внутрь). Центрального подавления рефлекса икоты можно достичь с помощью приема галоперидола (5–10 мг внутрь) или хлорпромазина (аминазина) (10–25 мг внутрь). Большинство же «бабушкиных средств» от икоты заключаются в прямой или в непрямой стимуляции гортани. Например, быстро проглотить две чайных (с верхом) ложки сахара, быстро выпить две маленькие рюмки ликера, проглотить сухарик, проглотить раздробленный лед, бросить холодный предмет за ворот рубашки (блузки). Иногда помогает натуживание с закрытым ртом, при стенозе выходного отдела желудка — аспирация содержимого желудка. Медикаментозное купирование патологической икоты достигается с помощью следующих препаратов:

- метоклопрамид по 10–20 мг через каждые 6 ч;

- диазепам 10 мг 3–4 раза в сутки;
- аминазин 50 мг внутримышечно 3–4 раза в сутки.

При икоте центрального генеза наиболее эффективен прием внутрь противосудорожных средств финлепсина по 0,2–0,4 г или дифенина 0,1 г до 3 раз в сутки. При икоте, связанной с метастатическим поражением печени, обосновано кратковременное применение кортикостероидов (дексаметазон 8–10 мг внутримышечно).

### **Лечение запора и диареи**

Запором называют состояние, когда эвакуация твердых каловых масс происходит реже, чем это необходимо. Норма для каждого конкретного пациента может быть разной, ведь даже у здоровых людей дефекация не всегда осуществляется ежедневно, однако эвакуация каловых масс реже трех раз в неделю может быть признана нормальной лишь в 1 % случаев. Для тех пациентов, которые принимают опиоидные препараты и испытывают влияние многих других сопутствующих факторов, очень важен постоянный контроль над ситуацией. Запор может вызвать появление серьезных вторичных симптомов. Например, задержку мочи или кишечную непроходимость. При кишечной непроходимости фекалии заполняют прямую, толстую, а иногда даже слепую кишку. Пока каловые массы находятся в контакте со слизистой оболочкой, жидкость из них абсорбируется, в результате чего они становятся очень твердыми. Постепенно масса фекалий становится настолько большой, что удалить ее становится физически невозможно. Разжижение верхних фекальных масс в результате работы бактерий может вызвать диарею и так называемое подтекание фекалий, когда пациент жалуется на появление жидкого стула в небольших количествах после отсутствия дефекации в течение долгого периода времени. Это может сопровождаться спазматической ректальной болью, тенезмами (продолжительными болезненными ложными позывами к дефекации), вздутием живота, тошнотой, рвотой; у пациентов преклонного возраста с запущенной стадией болезни может развиваться делирий и возникнуть задержка мочи. Чтобы справиться с ситуацией, необходимо прежде всего тщательно проанализировать всю имеющуюся информацию из истории болезни о методах лечения, используемых препаратах, об обычном режиме дефекации. На основании этих данных следует определить норму и отклонения от нормы в прошлом и на данный период времени. Затем провести ректальную проверку (чтобы установить наличие твердых каловых масс), абдоминальную пальпацию (твердый стул может быть обнаружен по всей области кишечника), принять во внимание жалобы пациента на какие-либо симптомы, описанные выше. Необходимо продумать план вмешательств, учитывая состояние пациента. Так, пациент, который близок к смерти, нуждается в уходе, нацеленном на устранение симптомов, причиняющих неудобство или страдание.

Основными причинами возникновения запоров являются:

1. Механические:

- стенозирование кишки растущей в кишечную стенку опухолью органов малого таза;
- стенозирование кишки после лучевой терапии (язвенно-инфильтративные лучевые ректиты) или хирургического лечения.

2. Лекарственные препараты:

- нейротоксическое действие цитостатиков (винкалколоиды, этопозид, цисплатин), антихолинергические средства, диуретики, трициклические соединения (амитриптилин), НПВС;
- систематическое употребление слабительных средств, стимулирующих перистальтику;
- применение наркотических анальгетиков.

3. Прочие:

- общее ослабленное состояние пациента, недостаточное уединение, боль или страх перед болью;
- постельный режим, неподвижность и/или недостаточная подвижность пациента;
- нарушение диеты, дегидратация как результат рвоты, полиурии, малого потребления воды.

К симптомам запора у пациентов относят нижеперечисленное: твердые каловые массы плохо проходят, или, если сильная непроходимость, при попытке дефекации выходит жидкость; изменения в работе кишечника (нет стула более 3–4 дней); вздутие живота; боль спазматическая (колики); проблема с мочевой системой (задержка мочи, недержание); плохой аппетит (возможно тошнота); возможен делирий у пациентов преклонного возраста; сопровождается задержкой мочи.

Лечение запора, если оно не обусловлено причинами, требующими хирургического вмешательства, должно начинаться с употребления большего количества жидкости, волокнистой пищи (фруктов, зеленых овощей, натуральных сухих завтраков), кисломолочных продуктов, растительное масло. Кроме того, при общем удовлетворительном состоянии целесообразны прогулки или незначительные физические нагрузки. В случае механических препятствий акта дефекации с хорошим эффектом применяют клизмы с гипертоническим раствором натрия хлорида, растительным маслом. При стойком запоре назначают очистительную клизму (объем жидкости не менее 2 л). Основными противопоказаниями для очистительных клизм являются наличие кровоточащих опухолей кишки и угроза перфорации. Нельзя останавливаться на специальных мерах стимуляции перистальтики кишечника при тяжелых нарушениях моторики кишечника, вызванных цитостатиками. В этих случаях назначение прозерина (0,015 г 2 раза в день внутрь или по 1 мл 0,05 % раствора подкожно) с глутаминовой кислотой (0,5 г по 4–6 раз в сутки), витамином В<sub>12</sub> позволяет практически всегда добиться стула. Слаби-

тельные средства делятся на стимулирующие (повышающие перистальтику), размягчающие стул и осмотические средства. При непроходимости кишечника принимать стимулирующие слабительные средства нельзя. К средствам, повышающим перистальтику, относятся бисакодил (в свечах или таблетках перорально), пикосульфат натрия (гутталакс), сеннаде; к средствам, размягчающим стул, — докузат натрия (норгалакс), вазелиновое, оливковое, подсолнечное, кукурузное растительные масла; к осмотическим средствам — лактулоза, гидроксид магния (магнезиальное молоко) и сульфат магния. Необходимые вмешательства могут включать в себя введение в прямую кишку 1 раз в день свечей с бисакодилом (если контакт со слизистой оболочкой прямой кишки невозможен, то следует давать препарат перорально), а также клизмы (при запоре лучше сделать масляную клизму, причем для лучшего размягчения каловых масс следует оставить ее на всю ночь). При необходимости можно также использовать мануальный способ эвакуации фекалий; делать это нужно до тех пор, пока кишечник достаточно не прочистится. Чтобы предотвратить повторный запор, следует продолжать прием слабительных средств. Любой пациент, принимающий опиоидные обезболивающие препараты (слабые опиоиды могут быть причиной запора так же, как и сильнодействующие), должен для профилактики принимать слабительное.

Диарея — это увеличенная частота дефекации и/или разжижение каловых масс. Если этот процесс интенсивный, его можно охарактеризовать как фекальное недержание. Возникновение поноса у пациентов со злокачественными новообразованиями крайне редко связано с развитием опухолевого процесса. Существует много потенциальных причин диареи. Для объективной оценки ситуации необходимо проанализировать всю информацию об истории болезни, методах ее лечения, лекарственных средствах, принимаемых пациентом; принять во внимание сведения о частоте и типе дефекации, продолжительности симптомов, установить, что является нормой для конкретного пациента, нет ли у пациента признаков дегидратации. Следует провести пальпацию брюшной полости, чтобы определить наличие или отсутствие у пациента непроходимости кишечника, осуществлять наблюдение за состоянием стула, нет ли отклонений от нормы (появление крови, гноя, слизи, непереваренной пищи). Чаще диарея у пациентов со злокачественными заболеваниями возникает как осложнение противоопухолевого лечения: оперативных вмешательств (гастрэктомия, колэктомия), лучевой терапии и цитостатической терапии. Лекарственный энтероколит обусловлен прямым токсическим действием цитостатиков на эпителий тонкой и толстой кишки и развитием патогенной флоры на фоне, как правило, нейтропенической лихорадки. Кроме того, другими причинами диареи у этой категории пациентов могут быть обострение сопутствующих заболеваний (хронический анацидный гастрит и энтероколит, дисбактериоз после антибактериального лечения, например, по поводу фебрильной

нейтропении). Симптоматическая терапия диареи осуществляется с учетом ее конкретного патогенеза и в общем виде заключается в назначении диеты, препаратов, уменьшающих перистальтику кишечника, противовоспалительных вяжущих средств, биологически активных веществ, нормализующих кишечную флору, антибиотиков.

Продукты питания, которые усиливают диарею: свежие и сушеные фрукты, орехи, свежие овощи, фасоль, чечевица, лук, салаты с майонезом, орехи, острые блюда с приправами, свежие овощи, все злаковые сухие завтраки, продукты из непросеянной муки, алкоголь, кофе (кофеин), свежий фруктовый сок. Подбор медицинских препаратов, применяемых для лечения диареи, может осуществляться как с учетом специфики онкологического заболевания, так и без него. Так, для лечения диареи при остром лучевом энтерите могут быть назначены нестероидные противовоспалительные препараты, при наличии инфекции — подходящие антибиотики, при стеаторее (для поджелудочной железы) — панкреатин. Существуют также неспецифичные средства для лечения диареи, например, абсорбенты (каолин, мел), гидрофильные средства, загустители, отруби, лоперамид (имодиум), октреотид, опиоиды (морфий, кодеин). Уход за пациентом, страдающим диареей, имеет свои особенности и требует от родственников проявления внимания, заботы, доброты и терпения. Для комфорта пациента следует обеспечить ему достаточное уединение, а также использовать освежитель воздуха. Необходимо сделать все, чтобы предотвратить возможный перенос инфекции. Важно тщательно заботиться о гигиене пациента, промывая область ануса мягкой тряпочкой после каждой дефекации, вытирая затем насухо мягкой сухой тряпочкой и смазывая кожу специальным защитным кремом (не следует использовать туалетную бумагу, а также мыло). У пациента должно быть хлопчатобумажное белье. Следует наблюдать, нет ли у пациента признаков дегидратации, уговаривать его больше пить, советовать, какую пищу нужно есть, а какой избегать; делать все возможное, чтобы пациент не ощущал страха и беспокойства, чувствовал себя спокойно и комфортно. Некоторым пациентам, страдающим трудноизлечимой диареей, необходим постоянный уход, чтобы предотвратить такие осложнения, как раздраженная, мацерированная кожа или грибковая инфекция (например, кандидоз). Следует оказывать им постоянную поддержку, обучать их приемам самопомощи.

Основы диетического питания — высококалорийная, механически и химически щадящая пища с достаточным количеством белков и витаминов. Запрещаются соки и фрукты, способствующие бродильным процессам (виноград, персики, абрикосы, груши, сливы). Рекомендуются кисломолочные продукты (кефир, ацидофилин), соки из черной смородины, брусники, черноплодной рябины и пища с богатым содержанием крахмала (бананы, рис).

Одним из общих принципов коррекции диареи является нормализация водно-электролитного баланса и процессов реабсорбции электролитов.

Простейший и эффективный способ регидратации, позволяющий во многих случаях избежать парентерального введения растворов электролитов, является обильное питье смеси, состоящей из 1 чайной ложки поваренной соли, 1 чайной ложки питьевой соды, 4 столовых ложек сахарного песка, 1 стакана фруктового сока на 1 л воды, или официального препарата регидрона до 1,5 л в сутки. В медикаментозном лечении используются препараты, влияющие на моторику кишечника:

- лоперамид гидрохлорид (имодиум, энтеробэн) — 4 мг per os, затем по 2 мг после каждого эпизода жидкого стула (не более 32 мг в сутки);
- аттапульгит — 2 г после каждого эпизода жидкого стула.

Кроме того, при наличии болевого синдрома назначаются анальгетики, спазмолитики (но-шпа, платифиллин, баралгин). Дополнительными средствами лечения диареи могут быть калоформирующие сложные порошки на основе кальция карбоната, настои, отвары вяжущих средств растительного происхождения, биопрепараты (бактерин, бификол, линекс). Продолжающаяся более 48 ч диарея требует введения синтетического аналога соматостатина — октреатида (сандостатин) 150 мкг × 3 раза в день подкожно, при присоединении лихорадки – назначение антибиотиков (интетрикс) и проведение инфузионной терапии для компенсации электролитных нарушений, предотвращения гиповолемии и шока.

#### Лечение асцита

Асцит — скопление жидкости в брюшной полости, обусловленное портальной гипертензией при поражении печени, а также гипоальбуминемией и водно-электролитными расстройствами. Патогенез, клинические проявления и тактика лечения асцитического процесса у пациентов с онкологической патологией представлены в таблице 8.

Таблица 8 — Патогенез, клинические проявления и тактика лечения асцитического процесса у пациентов с онкологической патологией

Патогенез	Клинические проявления	Лечение
<p>Метастатическое поражение брюшной полости.</p> <p>Опухолевая инфильтрация поддиафрагмальных лимфатических путей.</p> <p>Повышение перитонеальной проницаемости.</p> <p>Вторичный гиперальдостеронизм.</p> <p>Портальная гипертензия на фоне метастатического поражения печени</p>	<p>Увеличение живота.</p> <p>Дискомфорт и/или боль в животе.</p> <p>Неспособность сидеть.</p> <p>Синдром сдавления желудка.</p> <p>Рефлюкс-эзофагит.</p> <p>Тошнота и рвота.</p> <p>Лимфэдема нижних конечностей.</p> <p>Одышка</p>	<p>Интраперитонеальная химиотерапия</p> <p>Мочегонные средства</p> <p>Лапароцентез</p>

Примерная схема лечения диуретиками злокачественного асцита приведена в таблице 9.

Таблица 9 — Лечение злокачественного асцита диуретиками

День приема	Доза препарата	
	Спиронолактон (верошпирон)	Фуросемид (лазикс)
1-й	100–200 мг 1 р/сут	—
7-й	200–300 мг 1 р/сут	40 мг
14-й	200 мг 2 р/сут	80 мг

По достижении удовлетворительного результата доза спиронолактона или фуросемида должна быть уменьшена.

Лапароцентез показан пациентам с массивным асцитом и болями в животе, обусловленными высоким давлением в брюшной полости. Он проводится по стандартной методике, подробно описанной в соответствующих пособиях. Для дренирования лучше использовать периферический или центральный венозный катетер, который позволяет удалить максимально возможное количество жидкости с минимальными осложнениями. Процедуру можно повторить, если мочегонные средства недостаточно эффективно предотвращают накопление жидкости.

#### Лечение мукозитов

Мукозиты — общий термин для осложнений со стороны слизистых оболочек (стоматит, эзофагит и т. д). Этот вид осложнений у пациентов со злокачественными опухолями чаще всего связан с химиолучевой терапией. Наиболее часто мукозиты наблюдаются при применении доцетаксела, идарубицина, ралтитрексида, 5-фторурацила, тенипозиды, капецитабина. Потенциально применение любого цитостатика может привести к возникновению мукозита. Нередко мукозиты протекают с образованием язв, вовлекая в процесс язык, слизистую оболочку щек и губ, десны, твердое небо. Болевой синдром, сопровождающий стоматит, с одной стороны, доставляет страдания пациенту, с другой — резко ограничивает объем потребляемой пищи и жидкости. В качестве мер профилактики мукозита, которые можно ожидать с достаточной вероятностью при использовании цитостатиков, рассматриваются:

- полноценная санация полости рта перед циклами химиотерапии;
- криотерапия (рассасывание кусочков льда за 10–15 мин до и во время химиотерапии);
- систематический осмотр слизистой оболочки ротовой полости.

При возникновении мукозита назначается терапия, направленная на купирование и ослабление субъективных симптомов, уменьшения воспаления, репарацию повреждений, профилактику инфекционных осложнений:

- диета с включением в рацион мягкой, теплой, не раздражающей, термически обработанной пищи;
- очищающие средства: 3 % раствор водорода пероксида, слабый раствор калия перманганата, раствор натрия бикарбоната, орошение 0,12 % раствором хлоргексидина, фарингосепта;

- заживляющие/обволакивающие средства: яичный белок, разведенный в одном стакане воды, антиоксидант витамин Е, аппликации 2 % раствором метилурацила, дерината, гранулоцитарномакрофагального колониестимулирующего фактора (лейкомакс) в виде полосканий по 150 мкг в 150 мл воды;

- местные анальгетики: 1–2 % раствор лидокаина, раствор анестезина, новокаина.

К другим местным воздействиям можно отнести обработку полости рта маслом шиповника, облепихи, раствором прополиса, витамином В<sub>12</sub>.

### **Принципы лечения и ухода за пациентами при обширных осложненных ранах**

Самая распространенная причина осложненных хронических ран в онкологической практике — это раковые разрастания. Они представляют собой первичную или вторичную злокачественную опухоль, которая, поражая кожу, образует язву. Последствия этого — боль, экссудация, кровотечение, инфицирование, неприятный запах. Каждый случай злокачественной язвы уникален и требует индивидуального подхода. Так как раны со злокачественными разрастаниями заживают редко, основными целями лечения злокачественной язвы являются контроль симптомов, улучшение качества жизни и обеспечение психологического комфорта пациента. Способы лечения и используемые перевязочные материалы выбираются в зависимости от характерных для данного случая симптомов. При наличии кровотечения используются альгинаты. Они накладываются на кровоточащие участки сухих открытых ран. Чтобы избежать боли и дополнительного кровотечения при смене повязки, следует не допускать пересыхания альгината и прилипания его к ране. Для этого при смене повязки ее необходимо предварительно увлажнить небольшим количеством стерильного физиологического раствора. Если кровотечение обильное, следует принять экстренные меры, например, сделать местную аппликацию раствора адреналина или гемостатической губки. Зуд часто возникает, когда раковые узелки начинают развиваться под кожей. В этом случае применяют повязки с гидрогелем, которые оказывают охлаждающее действие, причем эффект усиливается, если перевязочный материал хранился в холодильнике. Следует наложить салфетку с гидрогелем на поверхность раны и покрыть еще одним перевязочным слоем, используя, например, салфетку Tegaderm или любую пленку, пропускающую газ (например, пленку для упаковки пищевых продуктов). Этот второй слой плотно прикрепляется по краям, чтобы слой гидрогеля не высыхал. Если из раны выделяется большое количество экссудата, следует наложить еще и абсорбирующий слой, а затем плотно зафиксировать повязку. Чтобы уменьшить зуд, можно также использовать увлажняющий крем с добавлением ментола (2–3 раза в день или чаще, если это необходимо), но не следует наносить его на зоны, где



узелки открылись. Неприятный запах возникает чаще всего в результате того, что анаэробные бактерии разлагают жирные кислоты в омертвевших тканях. Поэтому важно своевременно удалять некротические корки. Для борьбы с неприятным запахом используется метронидазол. Может помочь как системное применение этого препарата, так и наружное применение 0,8-процентного геля метронидазола. Но гель дороже и менее эффективен. Гель метронидазола можно смешивать в равных пропорциях с гидрогелем или с гидроколлоидным гелем. Также можно использовать повязки с толченым углем. Причем уголь всегда должен использоваться в качестве второго слоя повязки, так как пропитывание угля раневым экссудатом делает его неэффективным. При обработке инфицированных раневых поверхностей с выделением экссудата можно применять йодовидон, а также абсорбирующие материалы, например альгинаты, гидроколлоиды или абсорбирующие прокладки. Может также понадобиться системное применение антибиотиков. Боль у пациента с обширными ранами может быть хронической или возникать только во время смены повязки. В первом случае врач должен подобрать адекватное обезболивание. Недавние исследования показали, что наружное применение смеси морфина (при концентрации морфина до 0,1 %) с подходящим кремом или гелем-носителем может обеспечить хорошее обезболивающее действие в течение 8 ч. Во втором случае необходимо либо предотвратить прилипание повязки к ране, либо подобрать повязку другого типа. Если из перевязочного материала доступны лишь марлевые салфетки, можно, чтобы предотвратить прилипание, нанести на них вазелин или растительное масло. Лечебные мази препятствуют прилипанию повязки и в то же время помогают бороться с инфекцией. При уходе за пациентами с осложненными обширными ранами медсестра должна делать все возможное, чтобы предотвратить осложнение, то есть соблюдать при смене повязки принципы асептики, а также делать все, чтобы свести боль к минимуму. Пациент особо нуждается в психологической поддержке во время смены повязки. Если вид раны неприятен для пациента, нужно постараться отгородить рану при перевязке или позвать помощника, который бы отвлекал пациента, например, держа его за руку или разговаривая с ним. Следует постоянно оценивать эффективность обезболивания и, если оно недостаточно действенно, сообщать об этом врачу.

#### **Помощь при нарушениях дыхания, кашле**

**Одышка** — это неприятное чувство затруднения дыхания, которое нередко сопровождается тревогой. Одышка чаще всего возникает или усиливается в последние несколько недель перед смертью. Одышку, как правило, сопровождают такие симптомы, как тахипноэ (учащение дыхания) и гиперпноэ (увеличение глубины дыхания). Частота дыхания в покое при одышке может достигать 30–35 в мин, а физическая нагрузка или состояние тревоги могут увеличить этот показатель до 50–60 в мин. Дыхание че-

ловека контролируется дыхательными центрами в стволовой части мозга. Объем дыхания в значительной степени определяется химическим составом крови, а темп дыхания — механическими стимулами, передаваемыми по блуждающему нерву. Повышение темпа дыхания приводит к относительному увеличению мертвого объема дыхания, уменьшению приливного объема и понижению альвеолярной вентиляции. У некоторых пациентов с одышкой при физической нагрузке бывают приступы дыхательной паники. Во время этих приступов у пациентов возникает такое чувство, будто они умирают. При этом страх, вызванный одышкой, а также недостаточная осведомленность об этом состоянии вызывают усиление тревоги, что в свою очередь увеличивает частоту дыхания и, как следствие, усиливает одышку. Причин возникновения одышки достаточно много: она может быть спровоцирована непосредственно самой опухолью, последствиями онкологического заболевания, осложнениями в результате лечения, сопутствующими заболеваниями, а также комбинацией вышеперечисленных причин. К причинам, спровоцированным непосредственно самой опухолью, относятся одно- или двусторонний плевральный выпот, закупорка главного бронха, инфильтрация легкого раком, раковый лимфангит, сдавливание органов средостения, выпот в перикарде, массивный асцит, растяжение живота. Причины, являющиеся следствием онкологического заболевания и(или) потери сил: анемия, ателектаз (частичное спадение легкого), легочная эмболия, пневмония, эмпиема (гной в плевральной полости), синдром кахексии-анорексии, слабость. Одышку могут вызвать такие осложнения лечения рака, как лучевой фиброз и последствия химиотерапии, а также сопутствующие заболевания: хронические неспецифические заболевания легких, астма, сердечная недостаточность и ацидоз. При возникновении одышки следует объяснить пациенту его состояние и ободрить его, чтобы уменьшить чувство страха и тревоги, а также попытаться изменить его образ жизни: составить режим дня так, чтобы после нагрузки всегда следовал отдых, при возможности помогать пациенту по дому, с покупкой продуктов и т. д. Лечение будет зависеть от причин, вызвавших одышку. Если причины возникновения состояния обратимы, то помочь может присутствие родственников, успокаивающая беседа, прохладный сухой воздух, релаксационная терапия, массаж, а также такие виды лечения, как акупунктура, гипноз. При дыхательной инфекции назначают антибиотики, при хронической закупорке бронхов / спадении легких, сдавливании органов средостения — откашливающие средства, кортикостероиды (дексаметазон, преднизолон); при раковом лимфангите показана лучевая терапия, при плевральном выпоте — лазерная терапия, при асците — кортикостероиды, при сердечной недостаточности — плевродез, откачивание жидкости, мочегонные средства, парацентез, переливание крови, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; при легочной эмболии — антикоагулянты.

Также при одышке могут помочь бронходилататоры. Морфин уменьшает позыв к дыханию, и его можно использовать для уменьшения одышки (если пациент уже принимает морфин, то следует увеличить дозу этого лекарства на 50 %, если пациент еще не получает морфин, то хорошая начальная доза — 5 мг каждые 4 ч). Диазепам применяется при чувстве тревоги. Начальная доза препарата — 5–10 мг на ночь (2–3 мг для очень пожилых пациентов). Спустя несколько дней, если у пациента возникнет избыточная сонливость, можно снизить дозу. Кислород также может быть полезным, если вдыхать его за несколько минут до и через несколько минут после физической нагрузки. Необходимо либо предотвращать одышку, чтобы пациент справлялся с удовлетворением этих нужд сам, либо обеспечивать ему надлежащий уход, если он сам не способен ухаживать за собой. При инфекции органов дыхания необходимо сообщить об этом врачу, обеспечить пациента плевательницей для сбора мокроты, сделать все, чтобы сократить до минимума риск распространения инфекции, придать пациенту положение, способствующее лучшей вентиляции легких, а также применить постуральный дренаж. При уходе за пациентом с одышкой следует сохранять спокойствие и уверенность в себе, нельзя оставлять пациента одного. Ему необходимо создать максимально комфортную среду — открыть окна или поставить рядом вентилятор, а также предоставить возможность легко подать сигнал тревоги. Следует поощрять пациента делать дыхательные упражнения и обучить его технике релаксации. Во время приступа необходимо обеспечить пациенту успокаивающее присутствие. Также может помочь прием диазепама на ночь (5–10 мг).

**Кашель** — это сложный дыхательный рефлекс, задача которого — вывести посторонние частицы и избыток мокроты из трахеи и крупных бронхов. Кашель — своего рода защитный механизм. Однако продолжительные приступы кашля изматывают и пугают, особенно если кашель усугубляет одышку или связан с кровохарканьем. Кашель также может привести к тошноте и рвоте, костно-мышечным болям и даже к переломам ребер. Кашель бывает трех типов: влажный кашель при способности пациента к эффективному откашливанию; влажный кашель, но пациент слишком слаб, чтобы откашляться; сухой кашель (то есть мокрота не вырабатывается). Основные причины кашля можно условно разделить на три группы: вдыхание инородных частиц, избыточная бронхиальная секреция и аномальная стимуляция рецепторов в дыхательных путях, например за счет действия антигипертензивных препаратов, таких как каптоприл и эналаприл. Кашель может вызываться сердечно-легочными причинами, введением жидкостей через нос, опухолью легкого и средостения, параличом голосовых связок, раковым лимфангитом, плевральным и перикардальным выпотом, а также причинами, связанными с патологией пищевода (желудочно-пищеводным рефлюксом), аспирацией при разных патологических состояниях (нервно-мышечных болезнях, рассеянном склерозе, инсульте).

Лечение кашля зависит как от причины, так и от цели лечения. Например, цель лечения кашля у умирающих — создание им максимального комфорта. При этом бороться следует лишь с обратимыми причинами. Так, существенный противокашлевый эффект от прекращения курения наступает через 2–4 недели. Но проживет ли пациент этот срок? Существует довольно широкий круг мероприятий и лекарств, облегчающих кашель. Среди них паровые ингаляции с бальзамом (ментоловым, эвкалиптовым) или без такового, бромгексин, раздражающие муколитики (стимулируют образование менее вязкого бронхиального секрета, но раздражают слизистую желудка и могут вызывать тошноту и рвоту) — йодид калия, антиструмин; муколитики (изменяют химический состав мокроты и таким образом понижают ее вязкость), например ацетилцистеин, а также центральные противокашлевые препараты — кодеин, морфин. Среди нелекарственных мероприятий надо отметить придание пациенту удобной для откашливания позы, обучение его эффективно откашливанию, советы избегать видов лечения и факторов, провоцирующих кашель. Необходимо помогать пациенту при осуществлении гигиены полости рта, а при появлении первых признаков стоматита — проводить необходимые лечебные мероприятия. Следует успокаивать и ободрять пациентов и их близких. Например, уменьшить страх пациента, страдающего кровохарканием, и его близких поможет применение белья и носовых платков, окрашенных в темный, например зеленый, цвет.

**Кровохарканье** встречается приблизительно у 50 % пациентов с первичной центральной опухолью легкого и несколько менее часто при периферической опухоли или легочных метастазах. Часто у этих пациентов возникает боязнь массивного легочного кровотечения. Такая опасность действительно существует, но поскольку фатальное кровотечение встречается довольно редко, необходимо объяснить это и успокоить пациента и членов его семьи.

**Гидроторакс** является следствием повышения проницаемости капилляров в результате опухолевой инфильтрации плевры или других причин воспаления (инфекция, инфаркт, облучение). Опухолевая природа выпота подтверждается цитологически в 50–80 %. Небольшой выпот у ослабленных пациентов редко проявляется клинически. Массивный гидроторакс вызывает одышку, непродуктивный кашель и боль в груди. Одышка бывает от умеренной до выраженной и зависит от объема и скорости накопления жидкости. Характерными признаками плеврального выпота являются уменьшение экскурсии грудной стенки, укорочение перкуторного звука, уменьшение дыхательного объема и уменьшение голосового дрожания. Лечение гидроторакса у пациентов с прогрессирующим раком проводят простейшими из возможных процедур, позволяющими уменьшить одышку, боль и кашель. Существенное облегчение пациенту приносит пункци-

онная эвакуация плевральной жидкости. Следует помнить, что многократные пункции сопряжены с риском инфицирования, развития пневмоторакса, осумкования жидкости и потери белка. Ограниченное число процедур возможно при медленном накоплении выпота. У пациентов с относительно продолжительным прогнозом жизни проводят плевродез, который способствует облитерации полости плевры и предотвращению рецидива гидроторакса. Для успешного плевродеза плевральную жидкость следует полностью эвакуировать, при этом коллабированное легкое должно быть максимально расправлено, чтобы обеспечить хорошее прилегание листков плевры. Плевродез может быть достигнут пункционным введением склерозанта. Крайне важным является равномерное распределение склерозирующего средства в плевральной полости. Для этого пациента сразу после процедуры необходимо каждые 5 мин поворачивать в кровати на спину, на правый и левый бок, на живот, а затем все повторить при поднятом головном и ножном концах кровати. В качестве склерозантов (а не цитостатиков!) при внутриплевральном введении используются такие противоопухолевые препараты как тиофосфамид, доксорубин, блеомицетин. Их введение вызывает боль, лихорадку, тошноту и, за исключением блеомицетина, подавление функции костного мозга. Препаратом выбора для плевродеза является тетрациклин. Его склерозирующее действие связано вероятнее всего с низким рН (2,8). Он высокоэффективен и экономичен. При введении препарата часто отмечается боль, поэтому с целью ее предупреждения в раствор тетрациклина добавляют местный анестетик. Превосходным средством, вызывающим облитерацию плевральной полости является тальк: 5–10 г стерильного порошка талька растворяют в 200 мл изотонического раствора хлорида натрия. Эту процедуру часто сопровождают лихорадка и сильная боль, поэтому раствор талька должен содержать местный анестетик. Следует помнить, что у пациентов с двусторонним плевральным выпотом после успешного двустороннего плевродеза неизбежно будут развиваться существенные респираторные нарушения.

**Шумное дыхание** (предсмертные хрипы) — звуки, которые образуются в процессе колебательных движений секрета в нижней части глотки, в трахее и в главных бронхах за счет вдохов и выдохов и не обязательно являются признаком близкой смерти. Шумное дыхание характерно для пациентов, которые слишком слабы, чтобы откашляться. В этих случаях необходимо положить пациента на бок, чтобы улучшить дренаж дыхательных путей. Даже небольшое изменение положения может значительно успокоить дыхание. Снизить выделение секрета у 50–60 % пациентов поможет гиосцина бутилбромид (бускопан, спанил). Очень важен также правильный уход за полостью рта, особенно если пациент дышит через рот. Так как в этом случае пациент ощущает сильную сухость во рту, следует периодически протирать полость рта влажным тампоном и наносить на гу-

бы тонкий слой вазелина. Если пациент может глотать, следует давать ему понемножку пить. Очень важно уделять внимание близким пациента, по возможности объяснить им суть происходящего, обеспечить психологическую поддержку и обучить правилам ухода за пациентом. Шумное и частое дыхание умирающего — явление, которое свидетельствует о последней попытке организма бороться с необратимой терминальной дыхательной недостаточностью. Создается впечатление жестоких страданий пациента, что нередко вызывает сильный стресс у близких и соседей по палате. При этом закупорки дыхательных путей может и не быть. В подобных случаях, прежде всего, следует добиться уменьшения частоты дыхания пациента до 10–15 в мин с помощью внутривенного или внутримышечного введения морфина. При этом может потребоваться двух- или трехкратное увеличение дозы морфина по сравнению с дозой, которая требовалась для обезболивания. При избыточных движениях плечей и грудной клетки можно ввести пациенту мидазолам (10 мг подкожно, а затем каждый час, по необходимости) или диазепам (10 мг внутримышечно).

#### **Тактика при болях в груди**

**Боль в груди** может возникать у пациентов со злокачественными новообразованиями по множеству причин. Локализованной болью в костях, усиливающейся при движении и кашле, обычно сопровождаются метастазы в ребрах и грудном отделе позвоночника. При вовлечении в процесс плевры или патологическом переломе ребра может возникать плевральная боль. Метастазы в позвоночнике при сдавлении нервных корешков вызывают боль в соответствующих зонах иннервации, а при сдавлении длинных ветвей — в нижних конечностях. Прорастание опухоли в перикард проявляется типичной болью в средостении. При этом в патологический процесс обычно вовлекается прилегающая плевра. Трахеит сопровождается жгучей болью в горле, усиливающейся при дыхании и кашле, эзофагит — болью при глотании (одинофагией), часто сопровождающейся дисфагией. Опухолевая инфильтрация органов средостения может вызывать боль, идентичную таковой при ишемии миокарда. Однако начало ее нерезкое, обычно отсутствуют сердечно-сосудистые клинические проявления (тахикардия, гипотензия) и изменения на ЭКГ. Тем не менее, следует помнить, что у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца могут развиваться приступы стенокардии, особенно при гипоксии или анемии. При боли в груди следует устранить (по возможности) ее основную причину, при наличии респираторной инфекции проводят антибактериальное лечение. Если устранить причину боли невозможно, назначаются анальгезирующие препараты. В настоящее время при назначении опиоидных анальгетиков преимущество отдается неинвазивным пролонгированным лекарственным формам, позволяющим осуществлять адекватное обезболивание как в стационаре, так и в амбулаторных и домашних условиях: трамал ретард, трамундин ретард, трансдермальная система фентанила Дюрогезик.

## **Принципы помощи при слабости у онкологических пациентов**

В запущенной стадии онкологического заболевания слабость — самый распространенный симптом. Сонливость, усталость, вялость, утомление и слабость переносятся каждым пациентом по-разному. В некоторых случаях ситуация может быть неконтролируемой. Однако причины слабости могут поддаваться лечению. Прежде всего, следует выяснить, испытывает ли пациент локальную слабость или общую. Локальная слабость может быть вызвана церебральными неоплазмами (монопарез, гемипарез), компрессией спинного мозга (в основном билатеральной), повреждением плечевого сплетения, рецидивом рака в подмышечной области, повреждением пояснично-крестцового сплетения, латеральным подколенным нервным параличом; а также мускульной слабостью в проксимальной конечности (кортикостероидной миопатией, паранеопластической миопатией и(или) невропатией, паранеопластическим полимиозитом и миастеническим синдромом Ламберта–Итона). Миастенический синдром Ламберта–Итона (аутоиммунный синдром) — это паранеопластическое отклонение нервно-мышечного пути передачи, возникающее при мелкоклеточном раке легкого и в нескольких единичных случаях у пациентов с другими видами ракового заболевания, как, например, рак груди и лимфома. Среди клинических проявлений синдрома — слабость ног (у 25 % пациентов может проявляться и слабость рук), временная диплопия (двоение в глазах), дизартрия, дисфония, дисфагия, сухость во рту, запор. Общая прогрессирующая слабость может означать, что пациент близок к смерти. Но стоит принять во внимание и другие возможные причины. Причинами общей слабости могут быть анемия, гиперкальциемия, гиперфункция надпочечников, невропатия, миопатия и депрессия. Общая слабость может быть вызвана последствиями хирургического лечения, химиотерапией и лучевой терапией, а также применением медицинских препаратов, гиперкалиемией, бессонницей, утомлением, болью, одышкой, общим недомоганием, инфекцией, дегидратацией, нарушением питания. В зависимости от ситуации пациенту должно быть назначено соответствующее лечение. Уход за слабым пациентом следует направить на то, чтобы помочь пациенту быть максимально активным в течение дня, что даст ему чувство независимости. Следует убеждать пациента в необходимости принимать пищу и питье (пища должна быть по возможности высококалорийной), а также помогать ему при приеме пищи, если пациент слишком ослаб. Необходимо также оказывать ему помощь при посещении туалета, обеспечивая при этом достаточное уединение. Чувство слабости, неспособность совершать привычные действия могут вызвать у пациента стрессовое состояние. В этом случае помогает спокойное обсуждение создавшейся ситуации. Уход должен быть направлен на то, чтобы предупредить возможные осложнения или неприятные ощущения, связанные с ограниченной подвижностью пациента.

### **Тактика при компрессии спинного мозга**

Наиболее часто компрессия спинного мозга встречаются у пациентов с раком груди, бронхов и простаты, с раком почек, лимфомой, миеломой, саркомой, раком головы и шеи. Компрессия спинного мозга вызвана распространением метастазов в тело позвонка или питающую ножку, распространением опухоли через межпозвоночное отверстие (особенно при лимфоме), интрамедуллярной первичной опухолью. Чаще всего компрессия спинного мозга приводит к возникновению болевых ощущений, к слабости, к появлению сенсорной недостаточности и нарушениям функции сфинктера. Появление болевого синдрома обычно происходит за несколько недель или месяцев до появления других симптомов и признаков компрессии спинного мозга. Возникновение болевых ощущений может быть вызвано метастазами в спинной мозг, сдавливанием нервного корешка, компрессией длинного нервного пути спинного мозга. Наиболее пессимистичный прогноз бывает у пациентов с быстро развивающейся полной параплегией (за 24–36 ч); это почти всегда вызвано инфарктом спинного мозга вследствие давления опухоли и тромбоза позвоночной артерии. В лучшем положении находятся пациенты с парапарезом. Основными терапевтическими мерами в случае возникновения компрессии спинного мозга является назначение кортикостероидов, которые позволяют быстро уменьшить околоопухолевое воспаление, и лучевой терапии, которая приводит к уменьшению опухоли, но за достаточно продолжительное время. Хирургическое вмешательство показано в тех случаях, когда нет улучшений после стероидной и лучевой терапии, когда имеются единичные метастазы в позвоночник или если диагноз под сомнением. Уход включает в себя ряд мер по предотвращению осложнений (пролежни, проблемы с мочевой и пищеварительной системами и др.), обучение пациента приемам самопомощи, а членов его семьи — методам ухода.

### **Лечение лимфодемы**

Лимфодема — это отек тканей, обусловленный лимфостазом. В большинстве случаев лимфодема развивается после хирургических операций в подмышечной и паховой области, в результате послеоперационной инфекции, лучевой терапии, рецидива онкологического заболевания в подмышечной, паховой и тазовой областях. Рак и его лечение — не единственные причины развития лимфодемы. Она может появиться вследствие травмы, врожденных отклонений (болезнь Милроя), инфекции. Кроме того, нарушения лимфатической системы неизбежны у пациентов, ведущих в силу разных причин малоподвижный образ жизни. В этом случае нарушения лимфотока усугубляются еще и нарушениями венозной системы. В отличие от других видов отеков лимфодема связана с изменениями в кожных и подкожных тканях, особенно когда поверхностные лимфатические сосуды сильно перегружены или закупорены. В результате этих изменений у пациента появляются следующие симптомы: распухание (полностью или



частично) конечностей/тела, ощущение тесноты и напряженности, чувство тяжести, лимфорейя (подтекание), кератоз (огрубление кожи из-за протейнового фиброза и инфицирования), боль и дискомфорт (ноющая боль и/или давление на суставы или связки), образование глубоких складок в коже, признак Стемлера (невозможность взять кожу в складку), целлюлит, психологические трудности, связанные с изменениями формы тела. Лимфодема не может быть излечена полностью. Лечение будет зависеть от степени отека конечности и общего физического состояния пациента. В комплекс лечебных мероприятий при лимфодеме входит психологическая поддержка пациента (обучение и консультирование), уход за кожей, специальные упражнения и изменения положения тела, легкий массаж и дренирование лимфы, которые может производить сам пациент, а также сжатие и компрессия. При хронической лимфодеме кожа становится сухой и обесцвеченной. Микротрещины в коже позволяют бактериям попадать в идеальную среду для их размножения — неподвижную лимфу. Инфекция ускоряет фиброз и усугубляет повреждения лимфатической системы. Аккуратность и соблюдение правил гигиены уменьшает риск инфицирования. После мытья распухшую конечность следует осторожно просушить, обратив особое внимание на области между пальцами и в складках кожи. Необходимо смазывать кожу смягчающим кремом, чтобы кожа не стала сухой и не начала трескаться. Хороший результат дает применение кремов на водной основе (мазь в виде эмульсии), а также кремов для рук или лосьонов для тела. Однако следует избегать применения кремов и лосьонов, содержащих ланолин, потому что существует опасность появления контактного дерматита, а также парфюмерных кремов и лосьонов, которые могут вызвать раздражение. Нельзя использовать распухшую руку для инъекций или внутривенных вливаний, для взятия крови на анализ или измерения давления. Специальные упражнения помогут улучшить дренаж лимфы, предотвратить фиброз, увеличат эффект стягивания, расширят диапазон движения отекающих конечностей, помогут предотвратить окоченение суставов. Пациентов следует убеждать двигать отекающей конечностью как можно чаще, потому что сокращение мышц стимулирует как ток лимфы, так и кровообращение. Прекрасным упражнением является ходьба. Если производить активные движения невозможно, то пациенту следует, как минимум два раза в день выполнять пассивные физические упражнения. Пациентам с отекающими ногами не следует долго сидеть или стоять. Такие действия, как передвижение тяжелых предметов, должны быть отменены, поскольку уменьшают ток крови и лимфы. Руки не следует поднимать под углом более 90 градусов, так как такое положение уменьшает пространство между ключицей и первым ребром и нарушает кровообращение, что может привести к увеличению отека. Следует избегать постоянного использования поддерживающих повязок для рук, так как это может привести к затвердеванию плечевых и локтевых суставов. Широкая поддержи-

вающая повязка для руки может использоваться, пока пациент на прогулке, но ее нужно убирать, когда пациент отдыхает (руку можно положить на подушку). Массаж используется для того, чтобы ток лимфы шел от исходных (несокращающихся) лимфатических сосудов к более глубоким мышечным (сокращающимся) лимфатическим сосудам. Массаж — единственный способ справиться с отеком туловища (в результате лимфа может более свободно дренироваться из отека конечности). Результаты, достигнутые с помощью массажа и упражнений, будут утрачены, если отекающая конечность не будет перетянута. Сдавливающие приспособления (специальные рукава и чулки) специально разработаны для того, чтобы обеспечить увеличение давления по направлению к более дистальным частям конечности. Их следует носить весь день и снимать на ночь. Лечение лимфодемы может сопровождаться применением ряда лекарственных препаратов. Диуретики при лечении лимфодемы обычно не дают большого эффекта, за исключением случаев, когда отекаемость развилась или увеличилась после применения нестероидных противовоспалительных препаратов или кортикостероидов, а также когда у пациента имеются кардиологические проблемы. Также можно попробовать давать диуретики пациентам с запущенной стадией рака (фуросемид по 20 мг ежедневно в течение 5–7 дней). В том случае, если главной причиной лимфодемы является рецидив опухоли, возможно применение кортикостероидов (например, дексаметазон 4–8 мг один раз в день в течение недели). Сокращение воспаления вокруг опухоли поможет уменьшить непроходимость лимфы. Также на некоторых пациентах с лимфодемой производит благоприятное действие чрезкожная нервная электростимуляция. Она успешно используется и в случаях отека конечностей, и при одностороннем лицевом отеке, который сопровождает рецидивы рака головы и шеи.

### **Лечение зуда кожи**

Зуд распространяется при посредстве тех же рецепторов и по тем же проводящим путям, что и боль. Причин возникновения зуда достаточно много. Этому способствует генетическая предрасположенность. Так, у 10 % людей наблюдается дермография (реакция побледнения и последующего покраснения кожи, как от удара бичом) в том месте, где до этого была проведена линия каким-либо твердым предметом. У таких людей с большой вероятностью образуется порочный круг: зуд — расчесы — усиление зуда — усиление расчесов. Причиной возникновения зуда может стать нарушение снабжения кожи водой и, как следствие, сухая, шелушащаяся кожа (ксероз) или влажная, мацерированная кожа. Зуд может быть вызван и первичными заболеваниями кожи. Например, чесоткой, педикулезом, а также аллергическим контактным дерматитом, атопическим дерматитом, крапивницей, буллезным пемфигоидом, герпетиформным дерматитом. Существуют и эндогенные причины возникновения зуда. Например, побочное действие какого-либо лекарственного препарата, механическая желтуха,

почечная недостаточность, паранеопластические реакции, особенно при болезни Ходжкина, а также инфильтрация кожи метастазами. Зуд при почечной недостаточности связан с увеличением количества тучных клеток, а также двухвалентных ионов (магний и кальций) в кожных тканях. Для быстрого облегчения зуда у пациентов с гиперкальциемией на фоне вторичного гиперпаратиреоидина достаточно нормализовать уровень кальция в организме. Среди гематологических причин возникновения зуда может быть недостаток железа в организме, первичная полицитемия. Зуд могут вызвать и расстройства эндокринной системы, такие как заболевания щитовидной железы, гиперпаратиреоидизм, диабет (зуд обычно локализованный и связанный с кандидозом), а также расстройства психики. В большинстве случаев (за исключением пациентов с лимфомой или почечной недостаточностью) тщательный уход за кожей способен существенно облегчить зуд. Наружный слой кожи (ороговетший или кератиновый) нуждается в увлажнении для сохранения своей защитной функции. Вода удерживается в слое жира, который выделяется на поверхность кожи сальными железами. При сухости кожи кератиновый слой сокращается и отшелушивается, обнажая дерму и формируя тонкие отпадающие чешуйки. Обнаженная дерма становится ранимой и провоцирует возникновение зуда. Расчески, в свою очередь, усиливают воспаление. Так образуется порочный круг, который можно разорвать, увлажняя кожу и сохраняя увлажнение с помощью смазывающего вещества (лубриканта) и, тем самым, восстанавливая слой кератина. Чем больше концентрация масла в смазывающем веществе, тем большим увлажняющим эффектом он обладает. Вот список лубрикантов по мере уменьшения концентрации масел: сальные лубриканты (вазелин, желтый мягкий парафин, парафиновое желе), затем мази, кремы (суспензия воды на масле) и, наконец, лосьоны (суспензия масла в воде). Если кожа пациента слишком сухая, то, прежде всего, необходимо прекратить использование мыла. После мытья (ванной или душа) следует нанести на кожу мягкий крем или лосьон. В случае, когда кожа, наоборот, слишком влажная, кератин вбирает в себя воду, разбухает и мацерируется — повреждается. Разрушается защитный барьер, что приводит к инфицированию (обычно дрожжевой формы, реже — стафилококками и стрептококками) и, как следствие, к воспалению и зуду. Чаще всего места поражений находятся там, где одна поверхность кожи соприкасается с другой поверхностью. Это область промежности, между ягодицами, область паха, под молочными железами, между пальцами рук (особенно при сопутствующем артрите), между пальцами стоп, вокруг пролежней, язв, вокруг стом. При уходе за влажной кожей прежде всего необходимо убрать избыток влаги с помощью хирургического спирта, фена с прохладным потоком воздуха. При инфицировании следует применять противогрибковые растворы, например, клотримазол и нистатин. При достаточно выраженном воспалении хороший эффект может дать применение 1 %-ного раствора гидрокортизона в

течение 2–3 дней. Нужно избегать абсорбирующих порошков, например талька, так как его избыток может спровоцировать образование на поверхности кожи твердого царапающего слоя. Затем следует защитить кожу подходящим барьерным слоем. Для этого применяется паста оксида цинка. В рамках общего ухода за пациентом, который испытывает зуд, необходимо тщательно остригать ногти пациента и следить за тем, чтобы не было сильных расчесов, позволяя ему лишь мягкое поглаживание области зуда. Не нужно использовать мыло (оно изменяет pH кожи и обладает пересушивающим эффектом), а также следует избегать горячих ванн. Осушать кожу нужно осторожно, промокая мягким полотенцем. Одежда пациента должна быть легкой и свободной, а нательное и постельное белье — из натуральных волокон, лучше из хлопка. Зуд может быть вызван аллергической реакцией. При назначении антигистаминных препаратов пациентам с поздними стадиями рака и страдающим зудом нужно помнить, что пациенту, прежде всего, должен быть обеспечен адекватный уход за кожей. Сам по себе антигистаминный препарат без ухода за кожей принесет мало пользы. Также не следует злоупотреблять местнодействующими антигистаминными кремами, так как их длительное применение может вызвать контактный дерматит. Если кожа воспалена, но отсутствует инфицирование из-за расчесов, следует рассмотреть возможность системного применения кортикостероида, например, дексаметазона (2–4 мг 1 раз в день) или преднизолона (10–20 мг 1 раз в день). Если местный зуд связан с поздней стадией рака молочной железы, то назначают нестероидные противовоспалительные средства. Эти препараты уменьшают выработку простагландинов опухолью (простагландины увеличивают чувствительность нервных окончаний к веществам, вызывающим зуд). Особо следует остановиться на холестатическом зуде. Зуд при механической желтухе будет переноситься легче, если уменьшить желтуху. Если это невозможно, то нужно рассмотреть применение других мер, так как уход за кожей хотя и важен, но сам по себе снизить холестатический зуд не сможет. В этой ситуации возможно применение лекарственных препаратов.

#### **Лечение лихорадки и потливости**

Контроль за постоянством температуры тела осуществляется гипоталамусом с помощью регуляции сосудистого тонуса и потоотделения. Секреция опухолью всевозможных гуморальных факторов или метастатическое поражение центральной нервной системы могут оказывать повреждающее действие на термочувствительные нейроны гипоталамуса, и, кроме того, оказывать непосредственное влияние на потовые железы. Повышенная потливость может явиться причиной гиповолемии. У взрослых профузное потоотделение может привести к потере более 2 л жидкости в течение часа. До начала лечения необходимо четко определить все возможные причины повышенного потоотделения. Известно, что функция потовых желез регулируется симпатической холинергической системой, по-

этому назначение препаратов антихолинергического действия позволяет купировать повышенное потоотделение. Если потоотделение сопровождается гипертермией, прежде всего, необходимо исключить инфекцию, а в случае ее подтверждения назначить соответствующую терапию. Когда причина повышенной температуры достоверно не определена, следует использовать жаропонижающие средства и усилить теплообмен путем охлаждения кожи. Нестероидные противовоспалительные препараты и другие эффективные антипиретики могут также уменьшить потоотделение у пациентов с нормальной температурой путем прямого воздействия на гипоталамус. При карциноидном синдроме может быть использован в качестве антагониста вазоактивных пептидов, продуцируемых опухолью, менее специфический препарат — октреотид (50 мкг подкожно 2 раза в день). Если пациент получает диуретики, необходимо уменьшить их дозу для профилактики гиповолемии.

### **Помощь при нарушениях в работе мочевыводящей системы**

Непроизвольное мочеиспускание — достаточно распространенный симптом у пациентов с запущенной стадией рака. Причины могут быть самые разные. Это и неспособность сходить в туалет из-за слабости, боли и других симптомов, которые снижают подвижность; спутанное сознание, неадекватное отношение к действительности, сонливость, потеря интереса, депрессия и уныние. Непроизвольное мочеиспускание может быть следствием лучевого цистита и цистита, вызванного инфекцией; следствием спазма мочевого пузыря в результате механического раздражения (опухоль, катетер). К нему может привести задержка мочи с подтеканием, неврологическое заболевание, приводящее к атонии и потере ощущений, мочевого свищ, полиурия, гипокальциемия, сахарный диабет, уремия, применение диуретиков. Довольно распространенное явление, особенно у женщин — невольное испускание небольшого количества мочи при кашле, чихании и другом усилии. При наличии инфекции возможно применение уросептиков. Следует рекомендовать пациенту пить больше жидкости, например клюквенного сока (по 180 мг 33 %-ного клюквенного сока два раза в день). Этот напиток увеличивает кислотность мочи и препятствует прилипанию бактерий к слизистой оболочке мочевого пузыря. Амитриптилин (25–50 мг на ночь) способствует повышению тонуса круговой мышцы (сфинктера). При лучевом цистите назначаются нестероидные противовоспалительные препараты. Хороший эффект может дать прием диуретиков по утрам. При задержке мочи следует использовать катетер. Если пациент пользуется подгузниками, то следует каждые два часа (даже ночью) проверять, чистые ли они, при необходимости использовать защитные кремы. Для того чтобы опорожнение мочевого пузыря было полным, пациент во время мочеиспускания должен находиться в привычном для него положе-

нии: женщины — сидя, мужчины — стоя. Необходимо позаботиться о том, чтобы пациент находился в максимально комфортной обстановке, и надо обеспечить ему требуемое уединение. Чтобы предотвратить мочевой стаз, нужно убедить пациента пить подходящие жидкости (пациенты часто ошибочно полагают, что потребление жидкости может ухудшить ситуацию). Задержка мочи — также довольно распространенная проблема у пациентов с онкологической патологией. Причинами или способствующими этому состоянию факторами могут быть запоры, непроходимость кишечника, прямое или косвенное давление опухолей — таких, как опухоль простаты (доброкачественная или злокачественная). К задержке мочи могут привести осложнения неврологического характера (компрессия спинного мозга), применение некоторых препаратов (антихолинергических средств, иногда морфия), а также спинно-мозговая анестезия и эпидуральная внутриоболочечная проводниковая анестезия. Неспособность принять удобное положение для мочеиспускания, недостаточное уединение, общая слабость, стеснительность пациента также могут стать причинами задержки мочи. При появлении симптома задержки мочи следует установить и по возможности ликвидировать причину или причины возникновения ситуации. В некоторых ситуациях следует поставить катетер (постоянный или временный, в зависимости от состояния пациента). Катетеры могут устанавливаться на разный срок: от нескольких недель (для катетеров из латекса) до трех месяцев (для силиконовых катетеров). Если пациент катетеризован, то следует внимательно следить за его гигиеной (промывать область промежности, ежедневно или по необходимости), а также убеждать пациента по возможности выпивать по 2 л жидкости в день. В составе мочи могут находиться инородные вещества, что способно привести к закупорке катетера. Если мочеиспускание происходит через мочеиспускательный канал, то, вероятно, катетер заблокирован. В этом случае его необходимо промыть или поставить новый. Если моча мутная, не имеет цвета, обладает неприятным запахом, а у пациента — спазм мочевого пузыря и / или жар, то, скорее всего это признаки инфицирования. В этом случае пациенту назначают уросептики, антибактериальные препараты, употребление большего количества жидкости (клюквенный сок), а катетер необходимо промывать или менять как можно чаще. Уход за пациентом, которому поставили катетер, обязательно должен включать обучение пациента самоуходу и правильному использованию катетера. Пациент должен знать, как работает катетер, уметь распознавать и предотвращать возможные осложнения. Такому пациенту необходима особенно тщательная личная гигиена (следует хорошо мыть руки и область вокруг мочеиспускательного канала). Чтобы предотвратить инфицирование при установке катетера, медперсонал должен строго следовать принципам асептики. При переключении

трубки катетера может возникнуть ситуация, когда моча не идет по катетеру, а выливается на поверхность. Этого необходимо избегать. Помимо недержания и задержки мочи в работе мочевой системы могут возникнуть и другие отклонения. Изменение цвета мочи может произойти в результате воздействия лекарственных препаратов или каких-то продуктов питания (свекла и ревень имеют свойство окрашивать мочу в красноватый цвет). Зеленый, желтый и белый цвета говорят о наличии гноя в составе мочи. Синегнойная палочка окрашивает мочу в голубой цвет. Гематурия может быть следствием опухоли, хронического лучевого цистита или травмы после катетеризации. Главной причиной спазма мочевого пузыря - временно-го, мучительного ощущения в надлобковой области и мочеиспускательном канале - является внутрипузырное или околопузырное раздражение вследствие онкологического заболевания. Причинами спазма мочевого пузыря могут быть также последствия облучения (лучевой фиброз), инфекционный цистит и др. Для лечения обычно используется обезболивание, уменьшение мышечной чувствительности (амитриптилин 25–50 мг на ночь), а также НПВС.

## Приложение

### Обоснование для назначения наркотических препаратов

1. Жалобы: в жалобах обязательно указать на наличие болей, их характер и локализацию, время возникновения и длительность; указать снимаются ли боли ненаркотическими анальгетиками или нет.

2. Объективный статус.

3. Диагноз: Злокачественное новообразование (указать распространенность опухолевого процесса). Выраженный болевой синдром.

4.1. В связи с наличием у пациента выраженного болевого синдрома и неэффективности обезболивания ненаркотическими анальгетиками назначено: м/с поликлиники с (указать дату)

Sol. Morfinihydrochloridi 1 % – 1 ml (одна ампула) в/мышечно в 8:00–9:00 и 17:00–18:00 два раза в сутки). Назначение передано главной медсестре.

ТТС «Matrifeni» 50 мкг/ч 9 один пластырь) на кожу грудной клетки (правого плеча) каждые 72 часа. Назначение передано главной медсестре. бригада СМП с (указать дату)

Sol. Morfinihydrochloride 1 % – 1 ml (одна ампула) в мышечно. В будние дни в 23:00 (1 раз в сутки). В субботу, воскресенье и праздничные дни в 7:00, 17:00 и 23:00 (3 раза в сутки). Назначение передано на скорую помощь.

Tab. «Jurnista» 0,008 № 7 (семь). По одной таблетке один раз в день с (указать дату) по (указать дату).

5.2. В связи с неэффективностью обезболивания (или отсутствия препарата в аптечной сети) и усилением болей в дневное или ночное) время:

Отменить ТТС «Matrifeni» 50 мкг ч (один пластырь) на кожу грудной клетки (правого плеча) каждые 72 ч и назначить ТТС «Matrifeni» 75 мкг ч (один пластырь) на кожу грудной клетки (правого плеча) каждые 72 ч. Назначение передано главной медсестре.

Отменить Tab. «Jurnista» 0,008 и назначить ТТС «Matrifeni» 25 мкг ч (один пластырь) на кожу грудной клетки (правого плеча) каждые 72 ч. Назначение передано главной медсестре.

Врач-онколог (лечащий врач):

Зав. тер. Отделением:

Главный врач:

Исправления в названии, процентной концентрации, дозировке наркотических препаратов категорически запрещено. Дневник переписать заново!!

При первичном назначении наркотических анальгетиков врач должен в течение 24 ч оценить эффективность обезболивания и определить сроки следующего осмотра с целью оценки интенсивности и характеристики боли, а также коррекции схемы лечения не реже 1 раза в неделю, при необходимости — чаще).



## ЛИТЕРАТУРА

1. *Алексеева, О. П.* Паранеопластические синдромы в клинике внутренних болезней: учеб. пособие / О. П. Алексеева, З. Д. Михайлова. — Н. Новгород: Издательство Нижегородской госмедакадемии, 2008. — 112 с.
2. *Амосова, К. М.* Клінічна кардіологія: у 2 т. / К. М. Амосова. — К.: Здоров'я, 2002. — Т. 2 — С. 282–284.
3. *Багдасаров, А. Л.* Кроветворение при раковой болезни / А. Л. Багдасаров, Л. Е. Дульцин. — Тер. Архив. — 1956. — № 3. — С. 2–11.
4. *Бахлаев, И. Е.* Паранеопластические синдромы у больных раком легкого / И. Е. Бахлаев // Вопросы онкологии. — 2001. — Т. 47, № 4. — С. 440–442.
5. *Белоусов, П. В.* Онконевральные антитела как инструмент в диагностике злокачественных опухолей и паранеопластических неврологических синдромов / П. В. Белоусов // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 2007. — № 2. — С. 6–1.
6. *Беляков, К. М.* Паранеопластические полиневропатии / К. М. Беляков, А. В. Густов. — Нижний Новгород: НижГМА, 2007. — 95 с.
7. *Болотная, Л. А.* Паранеопластические дерматозы / Л. А. Болотная, И. М. Сербина // Международный медицинский журнал. — 2008. — № 3. — С. 86–90.
8. *Лекции по клинической онкологии: научное пособие / Г. В. Бондарь [и др.].* — Луганск, 2009. — 586 с.
9. *Бутов, Ю. С.* Злокачественная форма черного акантоза, развившегося у больной аденокарциномой желудка / Ю. С. Бутов, Е. Ким, Л. М. Михалева // Российский медицинский журнал. — 2007. — № 4. — С. 31–34.
10. *Виноградова, О. М.* Лихорадочные маски злокачественных опухолей / О. М. Виноградова, Е. М. Тареев, А. П. Соловьева // Терапевтический архив. — 1985. — № 6. — С. 13–16.
11. *Глыбочко, П. В.* Онкология: учебное пособие / П. В. Глыбочко. — М.: Академия, 2008. — 400 с.
12. *Паранеопластические синдромы при раке яичников / Л. Ю. Голотина [и др.] // Спорные и нерешенные вопросы флебологии: материалы 6-го Санкт-Петербургского форума.* — Санкт-Петербург, 2013. — С. 21–23.
13. *Дворников, А. С.* Ранняя диагностика злокачественных заболеваний в практике дерматовенеролога // А. С. Дворников // Труд и социальные отношения. — 2011. — № 4. — С. 102–111.
14. *Дедкова, Е. М.* Паранеопластические заболевания / Е. М. Дедкова, А. С. Рабен. — М.: Медицина, 1977. — 136 с.
15. *Дервянкин, Ю. С.* Паранеопластические синдромы / Ю. С. Дервянкин, Ю. А. Терещенко. — Красноярск, 2003. — 136 с.
16. *Драгун, Г. В.* Классическая форма синдрома Свита / Г. В. Драгун, С. А. Сохар, Н. Н. Шибаева // Проблемы здоровья и экологии. — 2015. — № 2 (44). — С. 94–99.

17. *Евтушенко, С. К.* Паранеопластические полиневропатии — сложности диагностики и паллиативной терапии / С. К. Евтушенко, Я. А. Гончарова // Укр. медичний альманах. — 2010. — Т. 13, № 4. — С. 46–50.

18. *Кро, Д.* Периферические невропатии: практический подход к диагностике и лечению / Д. Кро; под ред. Д. Кро. — Филадельфия; Меллинкот: Вильямс и Вильямс, 2001. — 432 с.

19. *Кузнецова, Н. П.* Паранеопластические дерматозы / Н. П. Кузнецова, С. А. Цыренова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 1994. — Т. 1, № 1–2. — С. 39–41.

20. Паранеопластические синдромы (лихорадка, анемия, мигрирующие тромбофлебиты) при раке яичников / А. В. Кухтевич [и др.] // Терапевтический архив. — 1999. — № 10. — С. 46–48.

21. *Малишевская, Н. П.* Паранеопластические изменения кожи: распространенность, клиническое значение, принципы диагностики / Н. П. Малишевская, С. С. Райцева // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. — 2009. — Т. 4, № 4. — С. 46–53.

22. *Мордовцева, В. В.* Кожные изменения у больных онкологическими заболеваниями внутренних органов / В. В. Мордовцева, Ю. С. Бутов // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. — 2000. — № 1. — С. 84–93.

23. *Мухин, Н. А.* Паранеопластическое повреждение почек / Н. А. Мухин, Н. Н. Хасабов, О. Г. Невраева // Терапевтический архив. — 1986. — № 58(8). — С. 111–115.

24. *Насонова, В. А.* Клиническая ревматология: руководство для врачей / В. А. Насонова, М. Г. Астапенко // АМН СССР. — М.: Медицина, 1989. — 592 с.

25. *Новиков, Г. А.* Курс лекций по паллиативной помощи онкологическим больным: учеб. пособие / Г. А. Новиков, В. И. Чиссов, О. П. Модников. — 2004. — Т. 1. — 652 с.

26. *Новиков, Г. А.* Лечение хронической боли онкологического генеза: учебное пособие / Г. А. Новиков, Н. А. Осипова. — М.: Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, 2005. — 84 с.

27. *Орлова, Р. В.* Коррекция желудочно-кишечных осложнений у онкологических больных / Р. В. Орлова // Практическая онкология. — 2001. — № 1. — С. 44–48.

28. Паранеопластические неврологические синдромы: обзор / Е. Н. Пономарева [и др.] // Медицинские новости. — 2000. — № 4. — С. 39–42.

29. Приказ МЗРБ от 10.11.2011. № 1092 «Инструкция о порядке организации оказания паллиативной медицинской помощи взрослому населению Республики Беларусь».

30. Приказ МЗРБ от 10.12.2010 № 1318 «Об утверждении клинического протокола «Фармакотерапия хронической боли у пациентов с онкологической патологией».

31. *Светлова, М. С.* Ревматические паранеопластические синдромы / М. С. Светлова // Российский медицинский журнал. — 2014. — № 7. — С. 496.
32. *Свінціцький, А. С.* Ревматичні паранеопластичні синдроми / А. С. Свінціцький // Внутрішня медицина. — 2007. — № 1. — С. 28–34.
33. Ревматологические маски онкологических заболеваний / Л. С. Сидорова [и др.] // Therapia Український медичний вісник. — 2010. — № 2 (44) — С. 34–38.
34. *Скрипкин, Ю. К.* Кожные и венерические болезни: учебник для вузов / Ю. К. Скрипкин, А. А. Кубанов, В. Г. Акимов. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2012. — 544 с.
35. *Тареев, Е. М.* Паранеопластические реакции в терапевтической практике / Е. М. Тареев, Н. А. Мухин, А. П. Соловьева // Терапевтический архив. — 1983. — № 10. — С. 3–5.
36. Буллезный пемфигоид Левера как паранеопластический процесс / Н. П. Теплюк [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2012. — № 4. — С. 5–10.
37. *Тер-Ованесов, М. Д.* Тромботические осложнения в онкологии: опыт, реализованный на практике / М. Д. Тер-Ованесов, А. В. Маджуга // Практическая онкология. — 2001. — № 1. — С. 25–31.
38. *Угляница, К. Н.* Общая онкология: учебное пособие / К. Н. Угляница. — Гродно: ГрГМУ, 2007. — 818 с.
39. *Филиппов, П. П.* Паранеопластические антигены и ранняя диагностика рака / П. П. Филиппов // Соросовский образовательный журнал. — 2000. — Т. 6, № 9. — С. 3–9.
40. *Черенков, В. Г.* Клиническая онкология: учебное пособие / В. Г. Черенков. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: Медицинская книга, 2010. — 434 с.
41. *Чернова, О. В.* Уход за онкологическими больными / О. В. Чернова. — Серия «Медицина для вас». — Ростов н/Д: «Феликс», 2002. — 224 с.
42. *Шатохин, Ю. В.* Клинические, морфологические и иммунологические особенности гемопоэтических нарушений у больных миелодиспластическим синдромом: дис...д-ра мед. наук. / Ю. В. Шатохин. — Ростов-н/Д. — 2002. — 275 с.

Учебное издание

**Бакалец** Наталья Федоровна  
**Никифорова** Ольга Леонидовна  
**Моисеенко** Ольга Ивановна

**ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ.  
ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ ПАЦИЕНТАМ  
С ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

**Учебно-методическое пособие  
для студентов 5, 6 курсов лечебного факультета  
и факультета по подготовке специалистов для зарубежных стран  
медицинских вузов**

Редактор *Т. М. Кожемякина*  
Компьютерная верстка *Ж. И. Цырыкова*

Подписано в печать 19.10.2016.  
Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная 80 г/м<sup>2</sup>. Гарнитура «Таймс».  
Усл. печ. л. 6,74. Уч.-изд. л. 7,37. Тираж 180 экз. Заказ № 419.

Издатель и полиграфическое исполнение:  
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя,  
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.  
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель

