



Некоторые клинические синдромы в онкологии



Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага

МКБ 10: C76/ C77/ C78/ C79/ C80

Метастазы злокачественной опухоли без выявленного первичного очага (ВПО)

– заболевание, проявляющееся метастатическими опухолями, в то время как первичный очаг невозможно установить ни на основании анамнеза, ни при обследовании



В связи с большой гетерогенностью опухоли обычно не удастся выделить, какой клон клеток явился источником метастазирования, так как теряется набор морфологических признаков, позволяющих отличить клетки по органопринадлежности

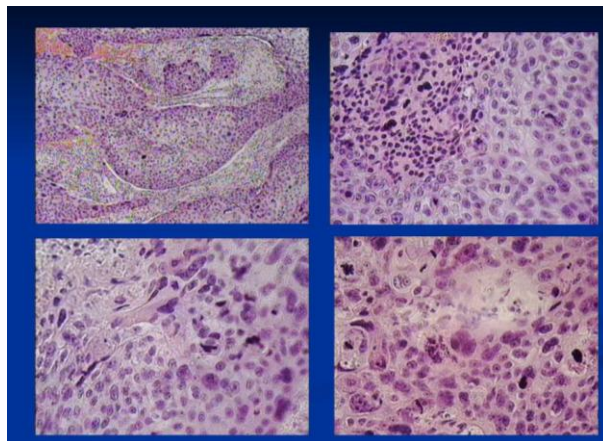


-
- ▶ По данным различных авторов пациенты с метастазами без ВПО составляют от 3 до 5% онкологических больных, обратившихся за медицинской помощью.
 - ▶ Опухоли без ВПО занимают 7 место по частоте встречаемости и 4 место в структуре смертности среди всех злокачественных новообразований.
 - ▶ У мужчин и женщин опухоли без ВПО встречаются приблизительно с одинаковой частотой. С увеличением возраста кривая заболеваемости резко поднимается вверх, достигая пика к 65 годам.
-



Классификация согласно рекомендациям ESMO (2015г)

1. высокодифференцированные и умеренно дифференцированные аденокарциномы;
2. низкодифференцированные карциномы;
3. плоскоклеточный рак;
4. недифференцированная опухоль;
5. рак с нейроэндокринной дифференцировкой.



-
- ▶ Пациенты с изолированным поражением лимфоузлов
 - ▶ Пациенты с изолированным поражением органов и тканей
 - ▶ Пациенты с поражением нескольких коллекторов лимфоузлов, сочетанное поражение лимфоузлов и/или органов



Диагностика

- ▶ предварительная дифференцировка и оценка общего состояния
- ▶ оценка распространенности опухолевого поражения
- ▶ получение материала для морфологического исследования
- ▶ поиск первичного очага



Физикальное обследование

- ✓ увеличение размеров периферических лимфатических узлов
- ✓ наличие опухолевого образования
- ✓ боль
- ✓ увеличение печени
- ✓ боли в костях
- ✓ патологические переломы
- ✓ респираторные нарушения
- ✓ потеря веса
- ✓ неврологические расстройства
- ✓ общие проявления: слабость, потливость, похудание, гипертермия более характерны при поражении органов - легких, печени.



Лабораторная диагностика

- ▶ Рекомендуется выполнять развернутые клинический и биохимический анализы крови, исследование свёртывающей системы крови, анализ мочи
- ▶ Рекомендуется выполнять анализы крови на онкомаркеры PSA (мужчины старше 40 лет), СА-125 (женщины), альфа-фетопротеин (АФП), хорионический гонадотропин (ХГЧ), раково-эмбриональный антиген (РЭА), СА 19.9, NCE, S100.



Онкомаркер	Возможная локализация
CA15.3	Молочная железа
NCE	легкое
CA 19,9	в пищеварительном тракте
CA125 КР548 11	может быть связан не только с диагнозом: рак яичников, но и с наличием асцита или гидроторакса любой этиологии.
PSA	простатический антиген
АФП	неэпителиальных опухолей яичка, герминогенных опухолей, маркер первичного рака печени
хорионический гонадотропин	герминогенные опухоли
S100	метастатическая меланома



Инструментальная диагностика

- ▶ рентгенография органов грудной клетки
- ▶ ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, периферических лимфатических узлов
- ▶ остеосцинтиграфия при подозрении на метастатическое поражение костей
- ▶ цитологическое исследование пунктатов метастазов
- ▶ морфологическое исследование материала, полученного при пункции или биопсии



Лечение

- ▶ Лекарственная терапия.
- ▶ Таргетная терапия при наличии мутаций.
- ▶ Хирургический метод: лимфаденэктомия или удаление метастаза с резекцией органа. Возможно оперативное вмешательство с симптоматической целью.
- ▶ Лучевая терапия: при изолированном поражении лимфатических узлов или органа. Возможно применение ЛТ и с симптоматической целью



Синдром первичной множественности
злокачественных опухолей.

Первично-множественные опухоли (полинеоплазия)

- ▶ - одновременно или последовательно развившиеся опухоли, генез которых различен.
- ▶ Они могут развиваться в пределах одного органа или в разных органах независимо друг от друга. К множественным злокачественным опухолям относят случаи выявления злокачественных опухолей, различающихся по гистологическому строению или случаи, когда одна опухоль не является метастазом другой.



-
- ▶ Синхронными считают опухоли, диагностированные одновременно или в срок менее 6 мес.
 - ▶ Если опухоль обнаружена позже, то она относится к метасинхронным.



Частота множественных опухолей в России составляет около 7 на 100 тыс. населения. Примерно $\frac{1}{4}$ часть вторых опухолей выявляется одновременно с первой. Среди причин, обуславливающих рост количества выявляемых первично-множественных опухолей, называют, во-первых, увеличение продолжительности жизни, в том числе после излечения онкологической патологии. Известно, что уровень естественного иммунитета обычно резко снижается на фоне проводимого специфического противоопухолевого лечения. Кроме того, само по себе противоопухолевое, химио- и лучевое лечение нередко оказывает канцерогенное воздействие.



Семейно-ассоциированный опухолевый синдром.



НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ СИНДРОМЫ

Зная о наличии предрасположенности, можно реализовывать возможности предиктивной медицины и не допустить развития опухоли у пациента в группе риска

MEDACH

Наследственный опухолевый синдром

— это состояние, связанное с формированием опухоли в результате наследования мутаций в генах, ассоциированных с онкогенезом. Мутировавшие гены чаще играют контролирующую роль и ответственны за течение клеточного цикла или репарацию ДНК.

Обнаруживаются в генах клеток всего организма с момента формирования зиготы.

Опухоль при наследственном синдроме развивается в более раннем возрасте (на 10–15 лет раньше спорадических опухолей), когда наследственный дефект репарации ДНК или течения клеточного цикла будет сочетаться с накопившимися за жизнь соматическими мутациями .



-
- ▶ Наследственные опухоли имеют известную молекулярно-генетическую причину, семейные же опухоли могут ей не обладать, но демонстрировать высокую частоту встречаемости в одной семейной линии.
 - ▶ Большинство опухолей наследственного типа можно рассматривать как патологии с аутосомно-доминантным типом наследования. Носительство мутаций не влияет на фертильность, что позволяет мутациям широко распространяться в популяции.
-



-
- ▶ Еще одной особенностью наследственных опухолевых синдромов является более частое возникновение первично-множественных новообразований. Так, у женщин билатеральные опухоли молочных желез чаще развиваются именно в контексте наследственного рака молочной железы и яичников.



Синдром Линча, или наследственный колоректальный рак без полипоза

- ▶ Частота встречаемости такого синдрома в общей популяции составляет 1:500, а пенетрантность патологии — до 80 %.



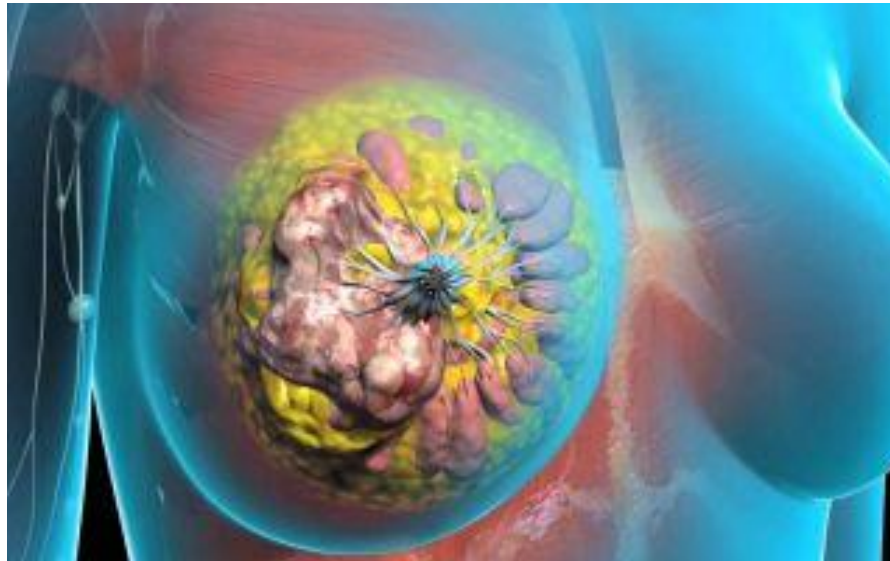
Амстердамский критерии II синдрома Линча

- ▶ наличие как минимум трех членов семьи с гистологически подтвержденным колоректальным раком или раком эндометрия, тонкой кишки, мочеточника или лоханки почки, при этом один из членов семьи является родственником первого порядка для двух других;
- ▶ исключен семейный аденоматозный полипоз;
- ▶ заболевание имеется у представителей как минимум двух последующих поколений;
- ▶ как минимум у одного члена семьи заболевание было диагностировано в возрасте до 50 лет.



Наследственный рак молочной железы и яичников

- ▶ Среди всех случаев рака молочной железы наследственные составляют 5–10 %, среди случаев рака яичников — 10–15 %.



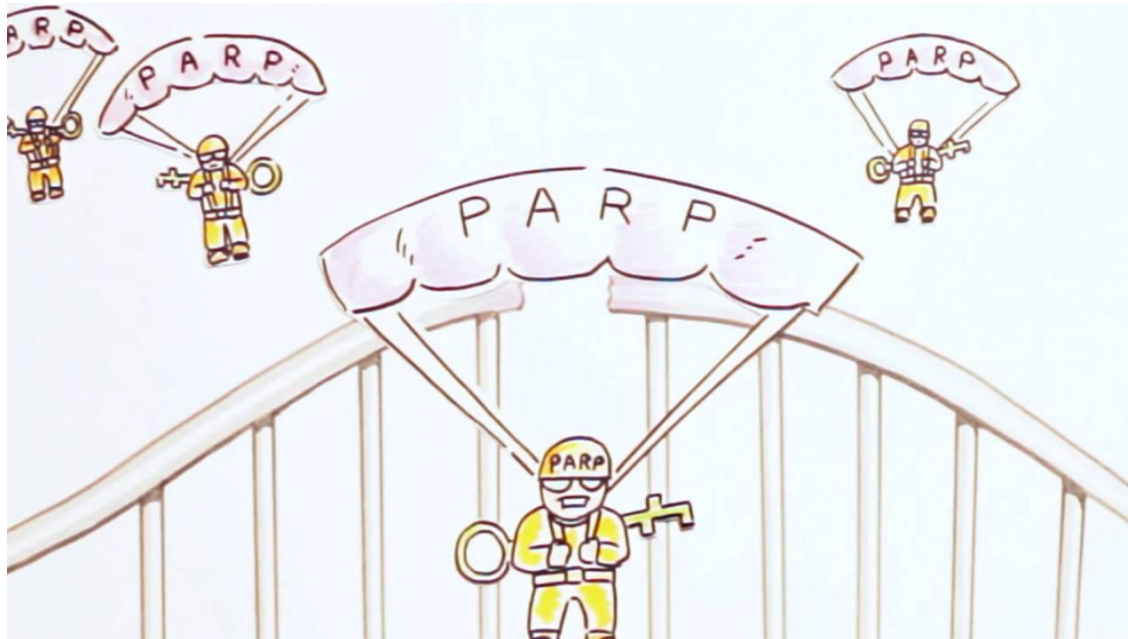
Критерии NCCN (Национальной онкологической сети США)

- ▶ рак молочной железы в возрасте до 50 лет;
- ▶ трижды негативный рак молочной железы в возрасте до 60 лет;
- ▶ рак яичников или рак поджелудочной железы в любом возрасте;
- ▶ рак молочной железы в любом возрасте при наличии в семье случаев рака молочной железы, рака яичников, рака простаты или рака поджелудочной железы;
- ▶ рак молочной железы в любом возрасте при наличии еврейских корней в родословной.



Высокая значимость для подбора средств таргетной терапии.

- ▶ При выявлении дефектов *BRCA1* и *BRCA2* возможно назначение препарата Линпарза (олапариб) — ингибитора белка PARP, ответственного за репарацию ДНК.



Синдром Ли-Фраумени

- ▶ связан с мутацией в гене TP53
- ▶ синдром характеризуется высоким риском формирования злокачественных новообразований в детском и подростковом возрасте. Часто обнаруживаются опухоли молочной железы, головного мозга, надпочечников, лейкозы и другие новообразования.



Наследственный опухолевый синдром	Гены, содержащие мутации	Ассоциированные опухоли
Синдром Линча	MSH2, MLH1, MSH6, PMS2	Толстая кишка, эндометрий, желудок, тощая кишка, опухоли из уротелия
Наследственный рак молочной железы и яичников	BRCA1, BRCA2	Молочная железа, яичники, предстательная железа
Нейрофиброматоз 1 типа	NF1	Нейрофиброма, опухоль зрительного нерва, нейрофибросаркома
Семейная ретинобластома	RB1	Билатеральная ретинобластома в детском возрасте
Множественная эндокринная неоплазия 2 типа	RET	Медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы
Семейный аденоматозный полипоз	APC	Аденомы толстой кишки, опухоли верхнего отдела ЖКТ
Синдром Гиппеля-Ландау	VHL	Светлоклеточная карцинома почек и другие злокачественные опухоли
Синдром Ли-Фраумени	TP53	Широкий спектр опухолей, включая рак молочной железы, лейкемию, опухоли головного мозга

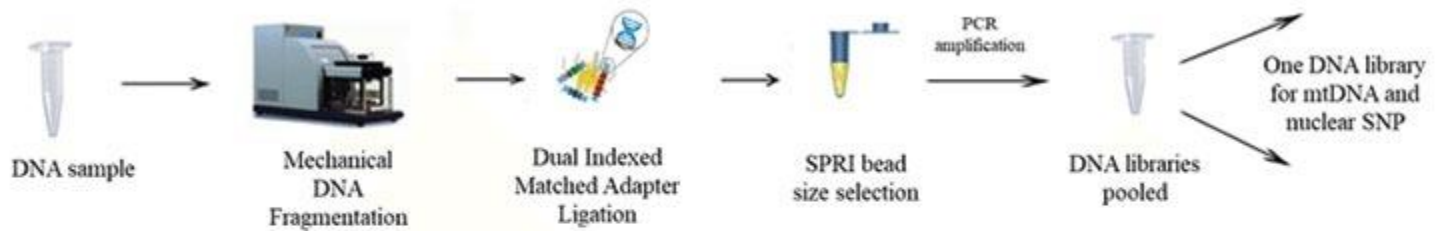


Показано проведение генетического тестирования.

- ▶ Полимеразная цепная реакция (ПЦР).
- ▶ Секвенирование. Методы секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) — это целая группа технологий определения нуклеотидных последовательностей ДНК и РНК как в формате отдельных участков генов, так и в объеме целого генома. Определение генетических мутаций методом NGS высокоэффективно: метод позволяет обрабатывать большие объемы данных за короткое время, выявлять и анализировать весь спектр имеющихся мутаций, что снижает число индивидуальных ошибок, связанных с особенностями генома пациента.



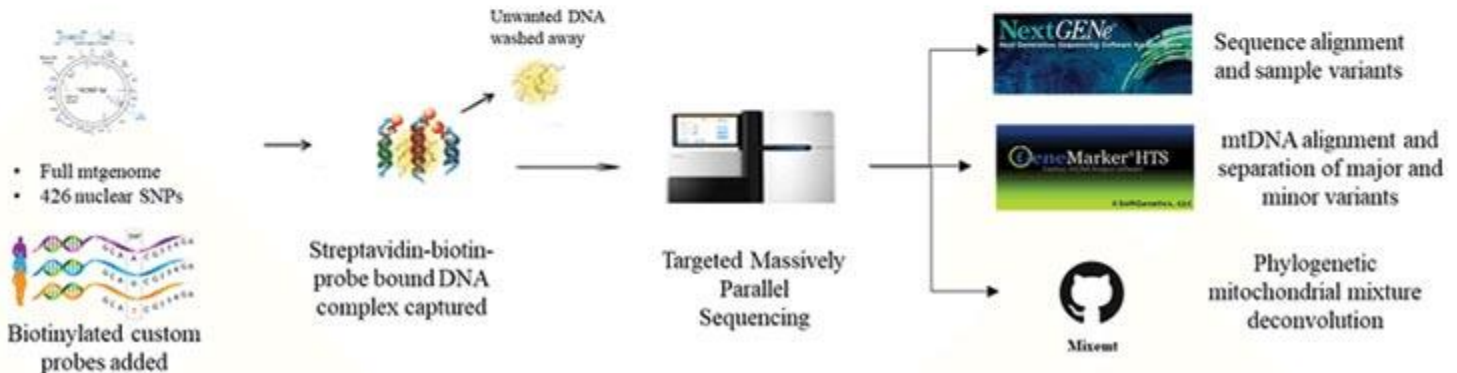
1) DNA Fragmentation and Library Preparation



2) Probe Capture and Enrichment

3) Next Gen Sequencing

4) Data Analysis



-
- ▶ в группы риска и регулярно проводить диспансеризацию внутри этих групп
 - ▶ подбор таргетной терапии
 - ▶ при наследственном раке молочной железы и яичников высок превентивный эффект профилактической подкожной мастэктомии, женщинам старше 40 лет с такими мутациями рекомендуется профилактическая овариоэктомия



Паранеопластические синдромы.

Паранеопластический синдром (ПНС)

— клинико-лабораторные нарушения, возникающие при злокачественных опухолях и обусловленные не локальным ростом первичной или метастатической опухоли, а неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем или эктопической продукцией опухолью биологически активных веществ.

Термин «ПНС» введен в медицинскую практику в 1948 г. Знание ПНС важно для врачей любых специальностей, так как опухоли различной локализации до появления местной симптоматики могут проявляться неспецифическими признаками, которые нередко ошибочно трактуются как самостоятельные заболевания, что приводит к запоздалой диагностике опухоли и назначению неадекватной терапии. ПНС наблюдается у 15% больных злокачественными опухолями.



Общие признаки и закономерности ПНС:

патогенетические механизмы;

развитие только при злокачественных опухолях;

неспецифичность клиниколабораторных проявлений;

отсутствие параллелизма с местными симптомами опухоли;

возможность возникновения до развития локальной симптоматики опухоли;

резистентность к проводимой терапии;

исчезновение после радикального лечения опухоли и повторное появление после рецидива.



Механизмы формирования паранеопластического синдрома

- ▶ Эктопическая экспрессия гормональных факторов. Например, гиперкальциемия при опухолях развивается в результате эктопической экспрессии ПТГ-связанных белков, обуславливающих повышенную костную резорбцию. Паратиреоидные белки могут способствовать росту самой опухоли и развитию остеолитических метастазов. Чаще всего для железистой карциноме легких и почек.
 - ▶ Иммунная система человека реагирует на опухолевые АГ образованием аутоАТ, в том числе АТ к двуспиральной ДНК и антинуклеарных АТ. В настоящее время известно более 400 типов таких АГ. В большинстве случаев клиническое значение этих аутоАТ не установлено, однако при некоторых паранеопластических состояниях (паранеопластическая неврологическая дегенерация) их роль определена.
-



Виды паранеопластических синдромов:

- эндокринопатии
- гематологические
- желудочно-кишечные
- почечные
- кожные
- неврологические
- костно-суставные и прочие



Синдром	Клиническая характеристика	Ассоциация с новообразованием	Лабораторная диагностика	Другие методы диагностики
Дерматомиозит и полимиозит	Неуклонно прогрессирующая проксимальная мышечная слабость; кожная сыпь при дерматомиозите	Одинаково часто встречается при различных опухолях	Повышение креатинфосфокиназы (КФК)	Электромиография; биопсия мышцы
Миастенический синдром (Итона—Ламберта)	Мышечная слабость (наиболее выражена в тазовом поясе и бедрах); диплопия, дизартрия, птоз	Мелкоклеточный рак легких		Электромиография
Гипертрофическая остеоартропатия	Гипертрофия пальцев кистей и стоп; периостит с оссалгиями; артралгии или явный артрит с выпотом	Аденокарцинома легких, мезотелиома, метастазы легких	Повышение щелочной фосфатазы, СОЭ	Рентгенография длинных трубчатых костей; скintiграфия скелета
Параканкрозный полиартрит	Асимметричный артрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей	Рак молочных желез у женщин; у мужчин преимущественной локализации опухоли не выявлено	Отсутствие РФ и АНА в сыворотке крови	Отсутствие специфических рентгенологических изменений



Амилоидоз	Периферическая нейропатия; кожная пурпура, подкожные узелки, склеродермоподобная инфильтрация кожи, артропатия, синдром карпального канала, кардиомиопатия	Множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, лимфомы и карцинома		Биопсия мягких тканей
Волчаночноподобный синдром	Синдром Рейно; плеврит; пневмонит; перикардит; неэрозивный полиартрит	Аденокарцинома яичников, лимфома, тимома, миелома, рак легких, толстой кишки, молочной железы, яичек	Антитела к ДНК	
Симпатическая дистрофия: I типа (синдром плечо—кисть); II типа (полиартрит, пальмарный фасциит)	I тип: боль в верхних конечностях, трофические изменения кожи; II тип: то же; агрессивный полиартрит и пальмарный фасциит	I тип: головной мозг, легкие, матка, молочная железа, пищевод II тип: рак яичников, мелкоклеточный рак легких, аденокарцинома поджелудочной железы, хронический миелолейкоз, злокачественная неходжкинская лимфома		Рентгенография верхних конечностей (остеопения); сцинтиграфия скелета



Паранеопластический синдром	Тип опухоли	Эктопический гормон
Гипокалиемический алкалоз	Мелкоклеточный рак легкого	АКТГ
Миопатия	Тимом. Аденома поджелудочной железы	АКТГ-подобные пептиды
Синдром задержки воды	Мелкоклеточный рак легкого	Аргинин Вазопрессин
Гипонатриемия и гипернатриурия. Психические нарушения	Карциноид Рак поджелудочной железы	-
Гиперкальциемия	Плоскоклеточный рак легкого Гепатома, Рак почки	Паратгормон
Гинекомастия Преждевременное половое созревание	Рак легкого Рак поджелудочной железы Рак желудка. Рак печени. Рак почки	Хорионический гонадотропин ЛГ ФСГ (очень редко)
Гипертрофическая остеоартропатия	Рак легкого Карциноид	СТГ
Галакторея	Рак почки. Рак легкого. Карциноид Феохромоцитома	Пролактин Кальцитонин
Гипогликемия	Гепатома. Мезенхимальные опухоли Рак надпочечников	Соматомедин Инсулиноподобные пептиды
Водная диарея Гипокалиемический алкалоз	Рак легкого. Рак поджелудочной железы Ганглиоэпителиома Феохромоцитома. Медуллярный рак щитовидной железы	Вазоактивный интестинальный пептид
Сахарный диабет Кожная эритема Стоматит	Рак почки	Глюкагон
Эритроцитоз	Рак тела матки. Рак надпочечников Рак яичников. Гепатома. Рак почки	Эритропоэтин
Гиперкальциемия	Рак молочной железы. Рак яичка. Рак щитовидной железы. Рак почки.	Са-мобилизующий пептид Простагландины

Паранеопластическая склеродермия

Выделяют 3 основных варианта паранеопластического склеродермического синдрома. Причиной чаще является рак яичников, матки, грудных желез, легких.

1. Характерно преимущественное поражение периартикулярных тканей, фиброзиты, индуративные изменения в области кистей (включая пальмарный фиброз), предплечий, голеней с развитием стойких контрактур, нарастающее ограничение движений, что приводит к ошибочному диагнозу системной склеродермии (ССД). Однако склеродактилия, маскообразность лица, синдром Рейно и висцеральные проявления ССД, как правило, отсутствуют. Морфологически выявляют пролиферацию фибробластов.
2. Более редкий вариант паранеопластического склеродермического синдрома по клинической картине практически не отличается от ССД (подобно паранеопластическому дерматомиозиту). К особенностям опухолиассоциированной ССД следует отнести быстрое прогрессирование и высокую активность процесса, относительно молодой возраст больных (35-43 года), преобладание периферической симптоматики, резистентность к проводимой терапии, плохой прогноз. Признаки ССД предшествовали клиническим проявлениям опухолевого процесса за 1—1,5 года, летальному исходу — за 1,5-2 года. Отмечалась особая "злокачественность" и галолирующее течение опухолевого процесса (лимфобластная лимфосаркома, рак молочных желез и яичников с множественными метастазами).




Паранеопластическая склеродермия

3. Нет свойственных ССД нарушений микроциркуляции и висцеральных проявлений, но имеется сходная общая симптоматика (нарастающие слабость, похудание, некоторая маскообразность лица), нередко артралгии, миалгии, нейродистрофические изменения, лабораторные сдвиги. Если при первых двух вариантах наблюдаются характерные для ССД индуративные изменения тканей, фиброзные контрактуры, иногда плотный отек и сосудистая патология (можно говорить о стимулировании фиброзной трансформации тканей и предполагать своеобразный "перекрест" механизмов развития обоих заболеваний), то в основе третьего варианта лежат общие метаболические нарушения и скорее внешнее сходство облика больных, т.е. симуляция ССД, в связи с чем этот вариант можно назвать псевдосклеродермическим.



Паранеопластический дерматомиозит/ полимиозит.

- ▶ Доля паранеопластического дерматомиозита/полимиозита составляет 15—20% случаев ДМ/ПМ у взрослых; она значительно увеличивается (до 40—50%) в возрасте после 50 лет. У детей паранеопластический ДМ/ПМ встречается сравнительно редко. Чаще злокачественную опухоль выявляют на фоне или через несколько месяцев (до 2 лет) после установления диагноза ДМ/ПМ, реже признаки ДМ/ПМ развиваются позже выявления опухоли, в том числе при рецидиве ее или метастазировании. Наиболее часто Паранеопластический ДМ/ПМ встречается при раке грудных желез, легких, яичников и матки, желудочно-кишечного тракта, хотя он развивается и при опухолях другой локализации, включая саркому, лимфому и другие лимфопролиферативные заболевания.
-
- 

Паранеопластический дерматомиозит/ полимиозит.

- ▶ Паранеопластический дерматомиозит/полимиозит иногда протекает по типу классического ДМ, однако он может иметь и ряд особенностей:
 - 1) чаще развивается после 40 лет;
 - 2) поражение кожи может отсутствовать, преобладает картина полимиозита или миопатии;
 - 3) антинуклеарные антитела выявляют значительно реже;
 - 4) преимущественно острое и подострое течение;
 - 5) состояние больных обычно улучшается при радикальном лечении опухоли и может вновь ухудшиться при рецидиве ее;
 - 6) лечение высокими дозами кортикостероидов, цитостатиками дает лишь временный эффект, т.е. отмечается резистентность к проводимой терапии.
-



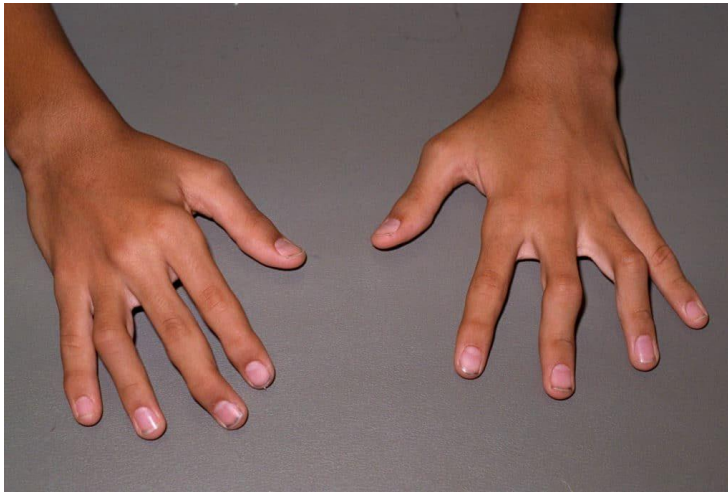
Паранеопластический дерматомиозит/ полимиозит.

- ▶ 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.
-



Паранеопластический синдром с чертами системной красной волчанки

- ▶ редко встречается (полиартрит, полисерозит, положительные антинуклеарные антитела) или ревматоидного артрита, болезни Стилла, ювенильного артрита. В сочетании с опухолью может развиваться кожный васкулит лейкоцитокластического типа, отражающий реакцию гиперчувствительности на опухолевый антиген или связанный с опухолью антиген (с наличием или без образования иммунных комплексов). Васкулит может быть проявлением лимфомы, множественной миеломы.



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 Шегрена** чаще развивается при бронхогенном раке легких и характеризуется острым развитием и прогрессирующим течением.
 - ▶ **Миастенический синдром (Итона-Ламберта)**. Указанный синдром относится к аутоиммунным формам патологии, основным его проявлением является мышечная слабость. Чаще всего миастенический синдром развивается у больных раком легких, особенно при мелкоклеточном раке. Е. Ламберт [и др.] (1956, 1965) обнаружили и описали этот синдром у 6 % пациентов с мелкоклеточным раком легких и менее чем у 1 % пациентов с другими опухолями легких.
-



Ревматоидный артрит

- ▶ **Артритам опухолевого генеза** присущи острое начало, асимметричное поражение суставов верхних или нижних конечностей. Клиническая картина нередко напоминает ревматоидный артрит. Характерно также несоответствие между тяжелым состоянием больных и относительно невыраженным суставным синдромом.
- ▶ **Ревматоидоподобный синдром** можно заподозрить при поражении суставов у больных пожилого и старческого возраста, хотя возможно развитие ювенильного артрита при опухолях у детей. Суставной синдром у больных злокачественными опухолями может сочетаться с другими паранеопластическими проявлениями (серозиты, лихорадка, поражение кожи, лабораторные сдвиги). Подобное сочетание в зависимости от характера симптомов нередко напоминает ССД, СКВ, синдром Шегрена, системные васкулиты.



Для псевдоревматоидного артрита характерны следующие признаки:

- ▶ асимметричный моно-, олиго- или полиартрит;
- ▶ невыраженность воспалительной реакции суставов;
- ▶ отсутствие деформации;
- ▶ уплотнение периартикулярных тканей;
- ▶ отсутствие ревматоидных узелков и РФ в крови;
- ▶ отсутствие патологических изменений на рентгенограммах костей и суставов;
- ▶ рефрактерность к противовоспалительной терапии;
- ▶ эффективность противоопухолевого лечения, что сопровождается положительной динамикой суставного синдрома.



Костно-суставные ПНС

Гипертрофическая остеоартропатия.

Может быть первичной, но нередко обусловлена опухолями органов грудной клетки (чаще бронхогенный рак легких) или хроническими гнойными заболеваниями легких, средостения и плевры. Характеризуется утолщением концевых отделов пальцев рук и ног ("барабанные палочки") с изменением ногтей по типу "часовых стекол", явлениями периостита с элементами новообразования костных структур, артритом и вегетативно-сосудистыми нарушениями (акроцианоз, профузная потливость, особенно рук и ног), наличием резких болей в костях конечностей, ограничение подвижности суставов.



Костно-суставные ПНС

Паранеопластический артрит.

Может протекать подобно ревматоидному артриту или атипично с острым началом, асимметричным поражением суставов, отсутствием подкожных узелков и ревматоидного фактора. В большинстве таких наблюдений отмечается также появление болей в суставах в позднем возрасте, преобладающее поражение суставов нижних конечностей и запястий, неспецифические гистологические изменения синовиальной оболочки. Описаны случаи ревматоидоподобного артрита с плевроперикардитом, иногда эозинофилией, положительными ревматоидным и антинуклеарным факторами у больных раком легких, яичников и толстого кишечника, а также ювенильного артрита при опухолях у детей. Характерно высокое содержание в плазме альфа-глобулина и щелочной фосфатазы, отрицательные результаты р-и Роузе-Ваалера.



Костно-суставные ПНС

Карцинолидная артропатия.

Характеризуется артралгиями, юкстаартикулярной деминерализацией костей, развитием эрозий и субхондриальных кист; наблюдается при карциноидном синдроме.

Гиперурикемия и подагра, подагрический артрит.

Также могут развиваться при опухолях. Как показали отдельные наблюдения, уровень гиперурикемии коррелирует с выраженностью опухолевого процесса, поражением печени и гиперкальциемией. При лимфопролиферативных заболеваниях развитие вторичной подагры связано с избыточной продукцией мочевой кислоты вследствие ускоренного метаболизма нуклеиновых кислот.



Синдром пальмарного фасциита и полиартрита.

Чаще развивается при раке яичников; может носить локальный (преимущественно кисти) или генерализованный характер. Поражение кистей варьирует от диффузного отека до типичных контрактур Дюпюитрена. Характерно также поражение плечевых, метакарпофаланговых и проксимальных межфаланговых суставов, утренняя скованность. Подкожные узелки, иногда панникулит, артрит и серозит. Описаны у больных раком поджелудочной железы (и при панкреатите); они связаны с гиперпродукцией панкреатических ферментов (липазы). Возможно также развитие альгодистрофии, синдрома плечо-кисть; иногда полихондрита (при лимфогранулематозе).



Кожные проявления

Классическим ПНС с кожными проявлениями считается **чёрный акантоз** (сосочково-пигментная дистрофия кожи), выявляющийся преимущественно при раке желудка, поджелудочной железы, прямой кишки, реже при раке молочной железы, яичников.

Клинически чёрный акантоз характеризуется пигментацией кожи от серо-кофейного до черного цвета, бородавчатыми разрастаниями, гиперкератозом. Приблизительно у половины больных имеют место сосочковые разрастания на слизистых оболочках полости рта, половых губ. Ногти пигментированы с продольной полосатой исчерченностью. Процесс локализуется преимущественно на задней поверхности шеи, в подкрыльцовых впадинах, локтевых сгибах, бедренно-паховых складках, вокруг пупка, ануса, на наружных половых органах.



Чёрный акантоз



Задняя поверхность шеи



*В области
подмышечной впадины*



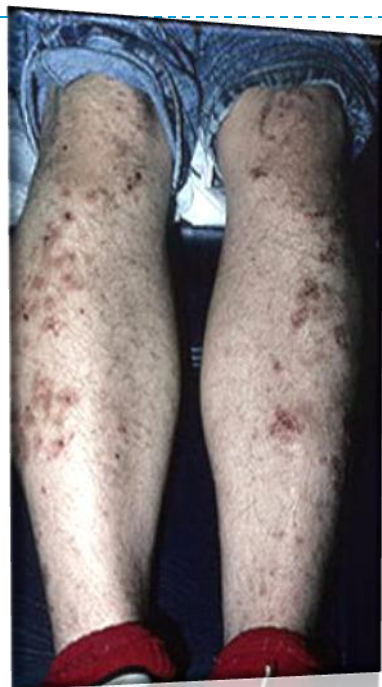
Центробежная кольцевидная эритема Дарье



Характеризуется наличием на туловище, реже на шее и конечностях бледно-розовых, отечных, нешелушащихся (чаще) красных высыпаний. Элементы сыпи имеют возвышающийся ободок и запавший центр с нормальной окраской кожи. Эритема Дарье склонна к периферическому радиарному росту (“центробежная” эритема). Чаще встречается при раке молочной железы и желудочно-кишечного тракта.



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.

Узловая эритема

относится к глубоким васкулитам кожи и характеризуется появлением на коже голени болезненных ярко-красных плотных узлов. Нередко отмечаются повышение температуры, боли в суставах. Через 2–3 нед узлы обычно бесследно исчезают. Возможно рецидивирующее течение. Наряду с опухолевыми заболеваниями узловая эритема может возникать при стрептококковых, реже при других инфекциях, туберкулезе, саркоидозе.



Кожный зуд

Без специфических высыпаний может появляться как ПНС задолго до других манифестаций злокачественной опухоли. Зуд, как правило, носит генерализованный характер, однако может быть и локализованным (нос, анальная область, вульва). 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 (холестаза, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность и др.), наличие беспричинного кожного зуда, особенно в пожилом и старческом возрасте, требует исключения опухолевого процесса.



Панникулит Вебера– Крисчена



Представляет собой неспецифическое очаговое воспаление подкожной жировой клетчатки и характеризуется наличием подкожных узлов, локализующихся чаще на конечностях. Кожа над ними гиперемирована, иногда узлы некротизируются с образованием язв, которые в дальнейшем рубцуются. В течение нескольких месяцев узлы могут спонтанно исчезать, а затем вновь появляться. Считается, что у 5–10% больных панникулитом имеет место опухолевое заболевание



Неврологические проявления

Мозжечковая дегенерация

Клинически характеризуется мозжечковыми симптомами - атаксией, дизартрией, дисфагией и патогенетически - поражением клеток Пуркинье мозжечка. Обычно возникает при мелкоклеточном раке лёгкого, раке яичника, лимфомах (особенно ходжкинских), раке груди.

Начало обычно резкое, с симметричной атаксией рук и ног, прогрессирующее от нескольких недель до нескольких месяцев. Обычно имеется дизартрия и иногда нистагм

. МРТ и КТ не определяют каких-либо нарушений, лишь на последних стадиях - лёгкую атрофию мозжечка. СМЖ может быть нормальна, но обычно в ней обнаруживают плеоцитоз и повышенный белок. В СМЖ часто повышается Ig G и присутствуют олигоклональные вещества.



Неврологические проявления

Лимбический энцефалит

Паранеопластический лимбический энцефаломиелит - редкое осложнение рака яичка, мелкоклеточного рака лёгкого и некоторых других новообразований. Также может встречаться при отсутствии рака. Клиника проявляется в подостром развитии расстройства личности и нарушении кратковременной памяти. Реже могут быть судороги, галлюцинации, дезориентация. У пациентов с лимбическим энцефалитом и тестикулярном раке находят аутоантитела анти-Ta.

Паранеопластический опсоклонус-миоклонус

Опсоклонус - прерывистая нестабильность глазных яблок, характеризуется высокоамплитудным, автономным, хаотическим, содружественным движением глаз. У детей опсоклонус обычно появляется при нейробластоме и встречается у 2% детей с этой опухолью. Примерно 50% с опсоклонусом имеют нейробластому.

У взрослых опсоклонус-миоклонус встречается реже и реже ассоциирован с опухолью. Только у 20% имеется опухоль и в большинстве случаев это опухоль лёгких. В СМЖ обычно находят лёгкий плеоцитоз и незначительное повышение белка. ЯМР и КТ как правило не показывают никаких изменений. У некоторых больных находят анти-Nu и анти-Ri антитела.



Неврологические проявления

Рак-ассоциированная ретинопатия

Дегенерация фоторецепторов в сетчатке - редкий паранеопластический синдром. В основном (90%) встречается при мелкоклеточном раке лёгкого. Но может быть при меланоме и других опухолях. Клинически определяют фоточувствительность, скотомы, уменьшение диаметра артериол. Часто присутствует снижение цветного зрения, ночная слепота, снижение остроты зрения. СМЖ обычно в норме. В некоторых случаях неходят аутоантитела к клеткам сетчатки.



Подострая сенсорная нейропатия - редкий

паранеопластический синдром, который характеризуется потерей чувствительности в конечностях. Чаще встречается без рака и обычно связан с первичным синдромом Шегрена. В большинстве случаев сенсорная нейропатия предшествует диагнозу рака, в 20% - развивается на фоне рака. В 90% случаев встречается при мелкоклеточном раке лёгкого. Женщины болеют чаще мужчин.

Основные клинические симптомы - это онемелость, покалывание, боли в конечностях. Потеря чувствительности прогрессирует дни-недели и постепенно вовлекает все четыре конечности, потом поднимается на туловище и голову. Теряются сухожильные глубокие рефлексy. Моторная функция обычно сохранена. Большинство пациентов не могут ходить.

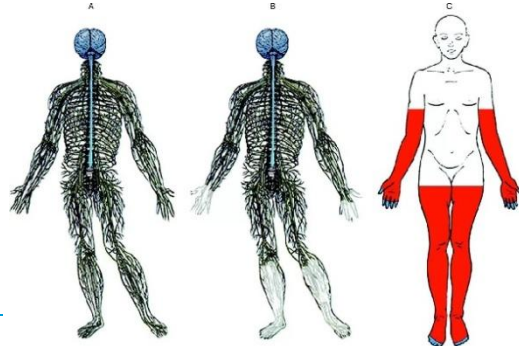
Неврологические проявления

Подострая моторная нейропатия

Подострая моторная нейропатия обычно связана с болезнью Ходжкина и другими лимфомами. Синдром характеризуется постепенным нарастанием мышечной слабости, без значительной потери чувствительности. Скорость нервного проведения нормальная. Электромиография показывает нарушение иннервации. При болезни Ходжкина часто встречается специфическая моторная нейропатия - синдром Гийена-Барре.

Сенсомоторная периферическая нейропатия

Смешанная моторная и сенсорная нейропатия очень часто встречается у раковых больных. В большинстве случаев она связана с нейротоксической химиотерапией, мальнутрицией и метаболическими нарушениями и не относится к паранеопластической. Описаны случаи сенсомоторной нейропатии при раке лёгкого. Нейропатия характеризуется нарушением чувствительности по типу "перчаток и носков". Бульбарные структуры обычно интактны. СМЖ - нормальная или с незначительно повышенным белком.



Неврологические проявления

Миастенический синдром Ламбера-Итона

Синдром Ламбера-Итона характеризуется нарушением проведения импульса в нервно-мышечном соединении, что приводит к слабости мышц. Чаще болеют женщины. В 60% случаев развивается при раке лёгкого.

Клинически характеризуется мышечной слабостью и усталостью. В отличие от классической *myasthenia gravis*, в процесс не вовлечена бульбарная мускулатура, хотя у 30% имеется дисфагия. Около половины пациентов имеют нарушение холинергической автономной системы (сухость во рту, импотенция).



Гематологические ПНС

Самые распространённые виды анемий у раковых больных - это нормоцитарная нормохромная анемия, анемия вследствие метастазов в костный мозг и анемия вследствие химио- и радиотерапии.

Нормохромная нормоцитарная анемия при опухолях характеризуется снижением уровня железа в крови, нормальным или повышенным содержанием уровня ферритина, нормальными запасами железа и низким уровнем эритропоэтина.. Реже анемия вызывается аплазией эритроцитов, что встречается при тимоме, хроническом миелоцитарном лейкозе, других лейкозах и лимфомах.

При опухолях В-лимфоцитов (хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфомы) может наблюдаться аутоиммунная гемолитическая анемия. Она характеризуется положительным прямым антиглобулиновым тестом, ретикулоцитозом, снижением уровня гаптоглобина, повышением ЛДГ. ГКС менее эффективны при такой анемии, чем при других аутоиммунной природы. Реакция Кумбса может становиться отрицательной при лечении опухоли.

При тромботической тромбоцитопенической пурпуре, врождённых сосудистых аномалиях, гемолитико-уремической синдроме, при раке желудочно-кишечного тракта, сердца, лёгких, предстательной железы, при химиотерапии митомицином С может быть микроангиопатическая гемолитическая анемия



Гематологические проявления

Эритроцитоз

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 продукцией 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.



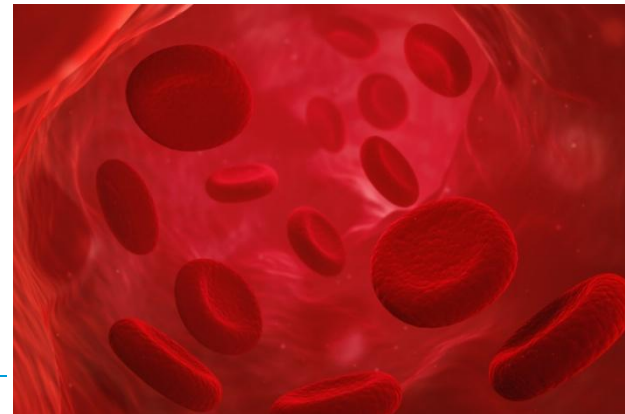
Гематологические проявления

Гранулоцитоз

Гранулоцитоз с повышением количества лейкоцитов больше 15×10^9 /л часто встречается при болезни Ходжкина, лимфоме, раке желудка, лёгких, поджелудочной железы, меланоме. 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 В12 и способность к его связыванию, имеется филадельфийская хромосома.

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.



Гематологические проявления

Эозинофилия и базофилия

Эозинофилия обычно встречается при болезни Ходжкина. Опухолевые клетки продуцируют фактор, который селективно вызывает образование эозинофилов. Высокая эозинофилия приводит к симптомам, подобным при синдроме Лёффлера, который характеризуется узелковыми инфильтратами в лёгких, кашлем и лихорадкой.

Базофилия обычно встречается при хроническом миелогенном лейкозе и редко является клинически значимой.



Тромбоцитоз

Тромбоцитоз наблюдается при болезни Ходжкина, лимфомах, некоторых карциномах и лейкозах. Тромбоцитоз встречается при многих миелопролиферативных заболеваниях, включая истинную полицитемию и хронический миелогенный лейкоз, при воспалительных заболеваниях, кровотечениях, недостаточности железа, гемолитической анемии, после спленэктомии. Механизм его - это выработка опухолью тромбопоэтина. Тромбоцитоз при опухолях очень редко приводит к тромбозам и кровотечениям.

Гематологические проявления

Тромбоцитопения

Её причинами у раковых больных обычно являются химиотерапия, лучевая терапия, ДВС-синдром, инфильтрация опухоли в костный мозг. Встречается при хроническом лейкозе, лимфомах, болезни Ходжкина. У пациентов может проявляться кровотечениями, петехиями, пурпурой.

Коагулопатии и ДВС

Основные нарушения в системе свёртывания крови у раковых больных - это повышенный уровень фибрина, продуктов деградации фибриногена, тромбоцитоз, гиперфибриногенемия, ДВС с фибринолизом. Всё это может сопровождаться повышенным синтезом фактором свёртывания крови и тромбоцитов. ДВС с потреблением тромбоцитов и факторов свёртывания крови бывает редко, обычно при остром промиелоцитарном лейкозе или аденокарциноме. ДВС характеризуется нормальным протромбиновым временем, тромбоцитопенией, гипофибриногенемией. У 90% больных повышено количество тромбоцитов. Самый ценный тест для диагностики ДВС - это определение продуктов деградации фибрина.



Эндокринные ПНС



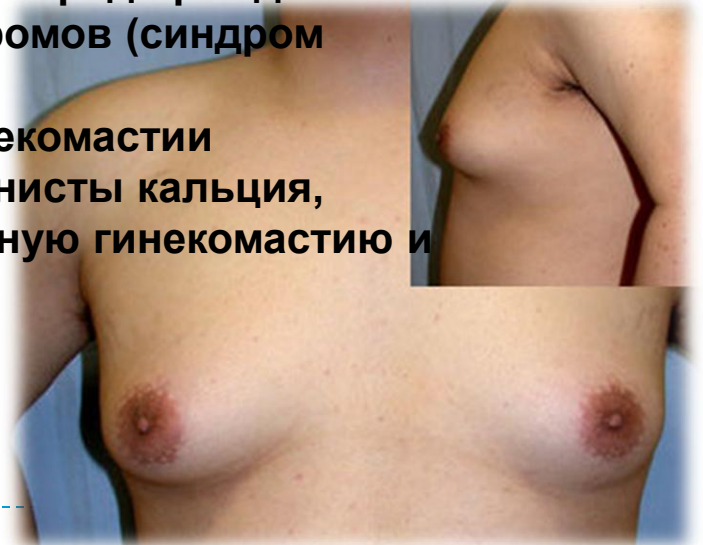
Опухолевая продукция кальцитонина

Кальцитонин продуцируется С-клетками щитовидной железы. Кальцитонин предотвращает вымывание Са из костей и увеличивает экскрецию Са, натрия и фосфатов с мочой. Встречается при медуллярной карциноме щитовидной железы. По его уровню можно следить за течением заболевания. Также кальцитонин может выделяться при мелкоклеточном раке лёгкого, карциноиде, раке груди, желудочно-кишечного тракта.



Эндокринные ПНС

Одним из ПНС может быть гинекомастия, обусловленная избыточной секрецией опухолью гонадотропного гормона. По некоторым данным, гинекомастия встречается у 5% мужчин с бронхогенным раком с повышением у них содержания HGH и его фракций в крови и опухолевой ткани. Паранеопластическая гинекомастия чаще двусторонняя, хотя достоверно судить об одно- или двустороннем процессе можно лишь при маммографии. Последняя является основным методом дифференциальной диагностики гинекомастии и рака молочной железы. При наличии гинекомастии в круг диагностического поиска следует включать целый ряд врожденных или приобретенных эндокринологических синдромов (синдром Клайнфелтера, врожденная гиперплазия коры надпочечников, гипотиреоз), лекарственные гинекомастии (спиронолактон, препараты наперстянки, антагонисты кальция, циклоспорин А и др.), патологию печени, диализную гинекомастию и некоторые другие заболевания.



Эндокринные ПНС

Среди паранеопластических эндокринопатий наиболее известен синдром Кушинга, развивающийся часто остро вследствие эктопической продукции АКТГ опухолями легкого, поджелудочной, щитовидной и предстательной желез, яичников и другими злокачественными опухолями. Повышенная концентрация АКТГ выявляется приблизительно у 40% больных мелкоклеточным раком легкого (oat cell carcinoma). ПНС Кушинга отличается от классического и характеризуется нередко острым развитием, менее частыми гипергликемией, остеопорозом и более частыми гипокалиемией и мышечной слабостью. Наряду с повышенной продукцией АКТГ некоторые опухоли секретируют меланоцитостимулирующий гормон, что проявляется гиперпигментацией кожи.



Эндокринные ПНС



Меньшее клиническое значение имеет **эктопическая продукция антидиуретического гормона**, который идентичен гипофизарному АДГ и выявляется в плазме у 1–2% больных овсяноклеточным раком легкого. Возможно возникновение гипонатриемии в связи с повышенной реабсорбцией воды в почечных канальцах.

Одним из вариантов ПНС является **карциноидный синдром**, встречающийся у 2% больных бронхогенным раком. В основе клинических проявлений карциноидного ПНС лежит продукция опухолевой тканью (легкие, кишечник, поджелудочная железа) серотонина, гастрина, глюкагона, инсулиноподобного пептида, вазоактивных интестинальных пептидов и других биологически активных продуктов. Клиническая картина карциноидного синдрома включает тахикардию, гипотонию, тремор, диспепсические расстройства, приливы с гиперемией лица и шеи, чувство тревоги. Указанные проявления могут наблюдаться в различных сочетаниях и в известной степени определяются локализацией карциноида. Лабораторная верификация карциноида осуществляется исследованием уровня серотонина в крови и его метаболитов в моче.

Почечные проявления рака

Гломерулярные нарушения

Большинство мембранных нефропатий являются идиопатическими, но иногда они могут быть ассоциированы с раком, особенно у пожилых людей.

Нефротический синдром характеризуется протеинурией, гипертензией и микроскопической гематурией. 60% с раком лёгкого, желудка и толстой кишки имеют мембранозную нефропатию. При раке прямой кишки, поджелудочной железы, яичника, предстательной железы, почек, кожи может быть гломерулонефрит. При иммунофлюоресцентном исследовании выявляют гломерулярные свечения иммуноглобулинов и комплемента, при электронной микроскопии - субэпителиальные отложения. Поражение клубочков при раке несёт иммунокомплексный механизм.

Другие гломерулярные нарушения включают мембрано-пролиферативный гломерулонефрит и болезнь минимальных изменений. В большинстве случаев причиной болезни минимальных изменений является болезнь Ходжкина, очень редко - рак поджелудочной, мезотелиома. Имеется связь между активностью лимфомы и степенью протеинурии. При хроническом лимфоцитарном лейкозе может быть гломерулосклероз, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит.



Почечные проявления рака



Микроваскулярные поражения

Гемолитико-уремический синдром часто встречается после химиотерапии (митомицин С), но может быть и как паранеопластический синдром. В основном встречается при гигантских гемангиомах, раке простаты, желудка. Был описан вторичный, после пурпуры Шенляйна-Геноха, почечный васкулит у пациента с раком лёгкого, но он встречается очень редко. Более часто вторичный почечный васкулит встречается при криоглобулинемии, осложнении гепатоцеллюлярной карциномы и гепатита С.

Опухолевая инфильтрация

Почки очень часто поражаются инфильтративными и пролиферативными процессами. У 40-60% больных 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.

Болевой компрессионный корешковый
синдром при онкологических
заболеваниях.

-
- ▶ Основной проблемой пациентов с метастазами в кости является выраженный болевой синдром, нарушение функции конечности и значительное снижение качества жизни. И, как правило, эти больные нуждаются в постороннем уходе.
 - ▶ Является сложной, мультидисциплинарной проблемой, лежащей на стыке таких специальностей онкология, неврология, ортопедия
 - ▶ Метастатическое поражение позвоночника в большинстве случаев имеет множественный характер. Таким образом, хирургическое лечение этих пациентов часто преследует паллиативную цель: уменьшение болевого синдрома, улучшение неврологического статуса, стабилизацию пораженного сегмента.
-



-
- ▶ Отрицательная неврологическая динамика, нарастающий болевой синдром являются абсолютными показаниями к хирургическому лечению, вне зависимости от онкологического статуса пациента.
 - ▶ Компрессионная миелопатия может быть вызвана как сдавлением дурального мешка экстравертебральным опухолевым компонентом, так и костным фрагментом позвонка, мигрировавшим в позвоночный канал при патологическом компрессионном переломе позвонка.
-



Диагностика компрессионного синдрома

- ▶ МРТ
- ▶ КТ



Рис.4. А - компьютерная томография позвонка на уровне компрессии спинного мозга;
Б - магнитнорезонансная томография до лечения.



Рис. 1. Метастатическое поражение L4
позвонка раком почки.



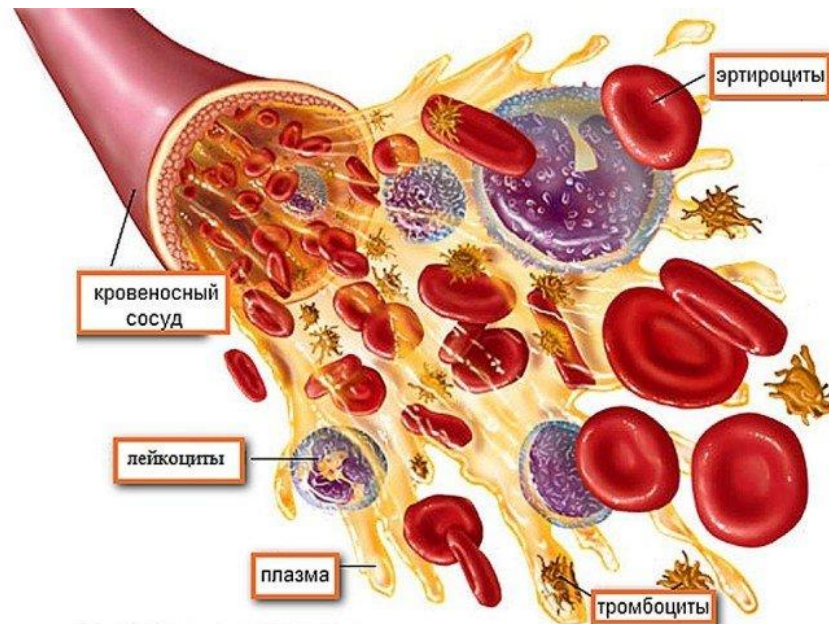
-
- ▶ солитарный характер поражения, относительно благоприятный прогноз жизни, низкую чувствительность опухоли к специальному лечению корпоротомия позвонка с передней декомпрессией дурального мешка; задняя декомпрессивная ламинэктомия с задней стабилизацией; чрескожная вертебропластика
 - ▶ химиолучевая терапия
 - ▶ иммунотерапия
 - ▶ лучевая терапия на ложе удаленного позвонка (лимфомы)
 - ▶ ОМА (бисфосфонаты, деносумаб)



Цитопенический синдром.

Цитопении

- ▶ Анемия, лейкопения и тромбоцитопения могут развиваться в ходе проведения химиотерапии или лучевой терапии или являться проявлением онкологического процесса.



Анемия.

- ▶ Клинические симптомы и снижение переносимости лучевой терапии могут развиваться при уровне гематокрита $<30\%$ или уровне гемоглобина <10 г/дл. Рекомбинантные эритропоэтины 150–300 МЕ/кг п/к 3 раза в неделю (для взрослых обычно 10 000 МЕ) могут быть назначены при снижении концентрации гемоглобина <10 г/дл в зависимости от симптомов. Только действующие формы эритропоэтина требуют менее частых введений (дарбепоэтин альфа, 2,25–4,5 мкг/кг п/к 1 раз в 1–2 недели). Необходимо избегать неоправданных введений эритропоэтинов. Иногда для устранения острых кардиореспираторных симптомов могут понадобиться трансфузии эритроцитарной массы
-



Тромбоцитопения

- ▶ Снижение уровня тромбоцитов ниже 10 000/мкл, особенно с проявлениями кровоточивости, требует трансфузий тромбоконцентрата.
 - ▶ Деpleция лейкоцитов из трансфузируемых компонентов крови предотвращает аллоиммунизацию и должна применяться при подготовке компонентов крови для больных, которым может понадобиться большое количество трансфузий тромбоцитов или трансплантация гемопоэтических стволовых клеток или костного мозга. Деpleция лейкоцитов также снижает вероятность заражения больного цитомегаловирусом через переливаемые компоненты крови. Гамма-облучение продуктов крови инактивирует лимфоциты, предотвращает индуцированную трансфузией реакцию «трансплантат против хозяина», и показано больным, получающим тяжелую иммуносупрессивную химиотерапию.
-



Нейтропения.

- ▶ снижение уровня нейтрофилов $<500/\text{мкл}$
- ▶ Больные с отсутствием фебрильной лихорадки требуют пристального наблюдения и должны быть проинструктированы в отношении избегания контактов с больными людьми или посещения мест скопления большого числа людей
- ▶ Хотя большинство пациентов не нуждаются в антибиотикотерапии, больным с выраженной иммуносупрессией (т.е. деплеция Т-клеток или нарушение их функции) и лейкопенией иногда для профилактики инфицирования *Pneumocystis jiroveci* назначается триметоприм/сульфаметоксазол (одна таблетка в день).



-
- ▶ У больных после трансплантации или получивших высокодозную химиотерапию при наличии позитивных тестов на вирус простого герпеса необходимо назначение профилактической противовирусной терапии (ацикловир 800 мг внутрь 2 раза в день или 400 мг в/в каждые 12 часов).



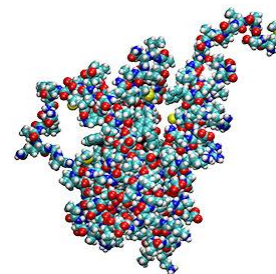
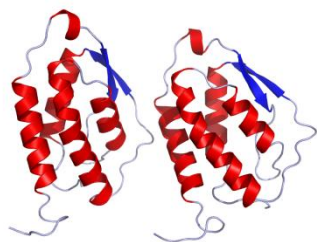
Лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$ у больных с нейтропенией

Обследование должно включать немедленную рентгенографию грудной клетки, микробиологическое исследование крови, мокроты, мочи, стула и любых подозрительных кожных проявлений. Обследование также включает осмотр мест возможного абсцедирования (кожа, уши), исследование кожи и слизистых на наличие герпетического поражения, сетчатой оболочки глаз на наличие метастатического инфекционного поражения сосудов и мест стояния катетеров. Осмотра прямой кишки и ректальной термометрии следует по возможности избегать из-за риска бактериемии. Больные с фебрильной нейтропенией должны получать антибиотики широкого спектра действия, выбранные на основе наиболее вероятного источника инфекции. Чаще всего назначаются цефепим или цефтазидим 2 г в/в каждые 8 часов, сразу после взятия материала на микробиологическое исследование. Если лихорадка разрешается в течение 72 часов после начала эмпирической антибиотикотерапии, лечение должно быть продолжено до подъема абсолютного числа нейтрофилов $>500/\text{мкл}$.



Лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$ у больных с нейтропенией

- ▶ Если лихорадка сохраняется на протяжении 120 часов, необходимо добавление противогрибковых средств для лечения возможной грибковой причины инфекции. Одновременно необходимо провести повторное обследование (включая КТ грудной клетки и брюшной полости) на наличие оккультной инфекции. Больным, у которых нейтропения обусловлена химиотерапией, особенно после высокодозной химиотерапии, для сокращения времени нейтропении могут быть назначены Г-КСФ в дозе 5 мкг/кг п/к 1 раз в день, до 14 дней, и их пролонгированные формы (например, пегфилграстим 6 мг п/к 1 раз за цикл химиотерапии) могут применяться для ускорения восстановления лейкоцитов. Эти препараты не должны вводиться в первые 24 часа после химиотерапии, при применении пегфилграстима химиотерапия не должна возобновляться ранее чем через 14 дней после его применения. Эти препараты незамедлительно назначаются при развитии фебрильной нейтропении, сепсиса или у афебрильных больных при уровне нейтрофилов $<500/\text{мкл}$



Список использованной литературы:

- ▶ Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. Клинические рекомендации Минздрава России 2018 г.
- ▶ THE MERCK MANUAL. РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ. Диагностика и лечение <http://www.oncology.ru/books/492355/hematology-and-oncology.pdf> (дата обращения: 01.09.2019).
- ▶ Parkes A., Arun B. K., Litton J. K. Systemic treatment strategies for patients with hereditary breast cancer syndromes //The oncologist. – 2017. – Т. 22. – №. 6. – С. 655.
- ▶ Mork M. E. et al. High prevalence of hereditary cancer syndromes in adolescents and young adults with colorectal cancer //Journal of Clinical Oncology. – 2015. – Т. 33. – №. 31. – С. 3544.
- ▶ Соколенко А. П., Иевлева А. Г., Митюшкина Н. В., Суспицын Е. Н., Преображенская Е. В., Кулигина Е. Ш., Воскресенский Д. А., Лобейко О. С., Крылова Н. Ю., Городнова Т. В., Буслов К. Г., Бит-сава Е. М., Долматов Г. Д., Порханова Н. В., Поляков И. С., Абышева С. Н., Катанугина А. С., Бахолдин Д. В., Янус Г. А., Того А. В., Моисеенко В. М., Максимов С. Я., Семиглазов В. Ф., Имянитов Е. Н. Синдром наследственного рака молочной железы и яичников в Российской Федерации // Acta Naturae (русскоязычная версия). 2010. №4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-nasledstvennogo-raka-molochnoy-zhelezy-i-yaichnikov-v-rossiyskoy-federatsii> (дата обращения: 01.09.2019).
- ▶ Rahner N., Steinke V. Hereditary cancer syndromes //Deutsches Ärzteblatt International. – 2008. – Т. 105. – №. 41. – С. 706.