



Клинико-иммунологические и нейрофизиологические корреляции при паранеопластической полинейропатии, обусловленной мелкоклеточным раком легких

В. В. Пономарев¹, Е. В. Редуто²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Беларусь

²Брестская центральная поликлиника, г. Брест, Беларусь

Резюме

Цель исследования. Изучить корреляционные связи между неврологическими, иммунологическими и нейрофизиологическими признаками паранеопластической полинейропатии (ППНП), обусловленные мелкоклеточным раком легкого (МКРЛ), для улучшения качества диагностики этой патологии.

Материалы и методы. Результаты клинического, иммунологического (анти-Hu) и нейрофизиологического (электромиография (ЭМГ), электронейромиография (ЭНМГ), соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП)) обследования 61 пациента с ППНП, обусловленной МКРЛ.

Результаты. Установлено, что сенсорные нарушения в конечностях являются первыми и облигатными клиническими симптомами ППНП, которые предшествуют первичной диагностике МКРЛ в 56 % за 3–12 месяцев, характеризуются преобладанием снижения поверхностной чувствительности в виде дистальной гипестезии в 70 % случаев. Моторная форма характеризуется более старшим возрастом пациентов — 67 [57; 74] лет, чем сенсорная (60 [32; 79] лет) и сенсомоторная (58 [49; 69] лет; $p < 0,05$). Моторные нарушения в конечностях встречаются в 46 % случаев, проявляются легкими симметричными дистальными парезами ног и субклиническим поражением двигательных нервов верхних конечностей по результатам ЭНМГ ($p < 0,001$). Выявление анти-Hu в плазме высоко коррелирует со значительным увеличением показателей латентности и уменьшением амплитудных показателей компонента N22 при проведении ССВП, что указывает на поражение аксонов сенсорных нервов конечностей ($p < 0,05$). Изменения амплитудных показателей при сохранных скоростных показателях нервов по результатам ЭНМГ указывают на аксональный тип поражения ($p < 0,05$), что в сочетании с выявлением анти-Hu в плазме является патогномичными признаками паранеопластического характера процесса.

Заключение. В результате проведенного исследования были выявлены клинико-иммунологические и нейрофизиологические особенности различных форм ППНП. Полученные корреляции позволяют более точно и своевременно диагностировать соответствующий вид патологии нервов и вовремя заподозрить развитие онкологического заболевания. Выявленные изменения показателей N22 компонента ССВП могут служить маркером аксонального поражения периферических нервов, что с высокой диагностической эффективностью обосновывает целесообразность включения в протокол ЭНМГ-исследования для верификации дополнительных признаков, характерных для ППНП.

Ключевые слова: паранеопластическая полинейропатия, мелкоклеточный рак легких

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочитали и одобрили финальную версию для публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источники финансирования. Исследование выполнялось в рамках инициативной темы НИР «Клинико-иммунологическая, электронейромиографическая диагностика паранеопластической полинейропатии», зарегистрированной в Государственном реестре НИОК(Т)Р, № 20192879 от 25.05.2019 г.

Для цитирования: Пономарев ВВ, Редуто ЕВ. Клинико-иммунологические и нейрофизиологические корреляции при паранеопластической полинейропатии, обусловленной мелкоклеточным раком легких. Проблемы здоровья и экологии. 2023;20(1):75–83. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-09>

Clinical-immunological and neurophysiological correlations in paraneoplastic polyneuropathy caused by small cell lung cancer

Vladimir V. Ponomarev¹, Eugeni V. Reduto²

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

²Brest Central Polyclinic, Brest, Belarus

Abstract

Objective. To study the correlation between the neurological, immunological and neurophysiological signs of paraneoplastic polyneuropathy (PPNP) caused by small cell lung cancer (SCLC), to improve the quality of diagnosis of this pathology.

Materials and methods. Clinical, immunological (anti-Hu) and neurophysiological (electromyography (EMG), electroneuromyography (ENMG), somatosensory evoked potentials (SSEP)) examination of 61 patients with PPNP caused by SCLC are presented.

Results. It was established that sensory disorders in the limbs are the first and obligate clinical symptoms of PPNP, which precede the initial diagnosis of SCLC in 56% in 3-12 months, characterized by a predominance of a decrease in surface sensitivity in the form of distal hypoesthesia in 70% of cases. The motor form is characterized by an older age (67 years) than the sensory (60 years) and sensorimotor (58.0 years, $p < 0,05$). Motor disorders in the limbs occur in 46% of cases, manifested by mild symmetrical distal paresis of the legs and subclinical damage to the motor nerves of the upper extremities according to the results of ENMG ($p < 0,001$). Detection of anti-Hu in plasma is highly correlated with a significant increase in latency and a decrease in amplitudes component N22 in the conduct of SSEP, which indicates the defeat of the axons of the sensory nerves of the limbs ($p < 0,05$). Changes in amplitude parameters, with preserved speed indicators of nerves according to the results of ENMG indicate an axonal type of lesion ($p < 0,05$), which, in combination with the detection of anti-Hu in plasma, are pathognomonic signs of the paraneoplastic nature of the process.

Conclusion. As a result of the study, clinical, immunological and neurophysiological features of various forms of PPNP were identified. The obtained correlations make it possible to diagnose the corresponding type of nerve pathology more accurately and in a timely manner and to suspect the development of oncological disease in time. The revealed changes in the indicators of the N22 component of SSEP can serve as a marker of axonal lesion of peripheral nerves, which with high diagnostic efficiency justifies the expediency of inclusion in the protocol of the ENMG study for verification of additional signs characteristic of PPNP.

Keywords: *paraneoplastic polyneuropathy, small cell lung cancer*

Author contributions. All the authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Conflict of interest. Authors claim no conflict of interest.

Funding. The study was carried out within the framework of the initiative theme of the research «Clinical and immunological, electroneuromyographic diagnostics of paraneoplastic polyneuropathy», registered in the State Register of NIOC (T) R No. - 20192879 of 25.05.2019.

For citation: Ponomarev VV, Reduto EV. Clinical-immunological and neurophysiological correlations in paraneoplastic polyneuropathy caused by small cell lung cancer. *Health and Ecology Issues*. 2023;20(1):75–83. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2023-20-1-09>

Введение

Паранеопластические неврологические синдромы (ПНС) представляют собой гетерогенную группу онкоассоциированных заболеваний нервной системы, развивающихся на доклинической и клинической стадиях опухолевого процесса различной локализации [1–12]. В настоящее время интерес онкологов и неврологов во всем мире к данной проблеме возрастает. Ранее считалось, что ПНС развиваются только при уже установленном ранее раковом процессе, наличии специ-

фических жалоб, очаговой неврологической симптоматики и идентифицированных онкомаркерах [8]. Однако на сегодняшний день доказано, что неврологические нарушения, характерные для ПНС, при различных локализациях рака могут на несколько месяцев или даже лет предшествовать клинической стадии опухоли либо формироваться параллельно с ней [3, 5, 12].

Несмотря на сохраняющиеся высокие показатели заболеваемости онкопатологией [13], распространенность ППНП достоверно не из-

вестна. Согласно эпидемиологическим данным, ПНС встречаются во всех странах мира, в любом возрасте (типично — в возрасте 55–65 лет [14]), не имеют географических, национальных отличий, преобладают у женщин в соотношении 3:1 [11]. По мнению большинства исследователей, ПНС относятся к числу редких болезней, так как развиваются менее чем у 1 % пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации [1, 9]. Тем не менее актуальность изучения проблемы ПНС связана с тем, что присоединение неврологической симптоматики существенно усугубляет тяжесть клинических проявлений онкопатологии [6], ухудшает прогноз и в части случаев является самостоятельной причиной смерти таких пациентов [10].

Паранеопластические полинейропатии (ППНП, синдром Денни-Брауна, G13.0 или G63.1 по МКБ-10) считаются самой частой клинической формой ПНС, составляя в структуре этой патологии 20–50 % всех случаев [5, 9, 10]. У взрослых ППНП чаще развиваются при МКРЛ [2, 3, 12]. Клинические проявления ППНП отличаются существенным полиморфизмом вследствие наличия у пациентов моторных, сенсорных и вегетативных симптомов поражения периферических нервов в различных комбинациях. Доказано, что причины формирования ППНП носят иммунологический (аутоиммунный) характер. Идентифицировано несколько аутоантигенов, аутоантител при МКРЛ и ППНП, среди которых более специфичны анти-Hu (Anna1) и анти-CV2 (CRMP5) [7, 8, 11]. Помимо определения данных аутоантител для диагностики ППНП применяют нейрофизиологические методики, в том числе игольчатую ЭМГ, стимуляционную ЭНМГ и ССВП [6].

Цель исследования

Изучить корреляционные связи между неврологическими, иммунологическими и нейрофизиологическими признаками ППНП, обусловленные МКРЛ, для улучшения качества диагностики этой патологии.

Материалы и методы

С января 2014 г. по август 2019 г. наблюдали 61 пациента с ППНП, составивших основную группу (ОГ). В обследуемой группе мужчин было 50 (82 %), женщин — 11 (18 %). Возраст пациентов составлял от 32 до 79 лет (медиана — 60,4 года).

Критерии включения пациентов в ОГ: гистологически подтвержденный диагноз МКРЛ; возраст от 18 до 80 лет; диагноз полинейропатии, установленный согласно критериям Американской академии нервно-мышечной и электродиагностической медицины (2012 г.).

При сборе анамнеза заболевания установлено, что длительность ППНП составляла 3 [0,5–24] месяца, причем у 34 пациентов (56 %) неврологические нарушения предшествовали первичной диагностике МКРЛ сроком до двух лет, а у остальных пациентов сформировались одновременно.

Критерии исключения из ОГ: отсутствие гистологического подтверждения диагноза МКРЛ; ранее проведенные курсы иммуносупрессивной терапии и (или) лучевой терапии по поводу МКРЛ; текущая бактериальная, грибковая или вирусные инфекции; гепатит С и ВИЧ в анамнезе; наличие метастатического поражения нервной системы (метастазы в головном и спинном мозге, костях скелета, по ходу периферических нервных стволов), сопровождающееся неврологическими проявлениями; полинейропатии иного генеза (токсическая, дисметаболическая, диабетическая, наследственная, аутоиммунная); боковой амиотрофический склероз; алкогольная, никотиновая и наркотическая зависимость; декомпенсация соматической патологии; другие соматические и неврологические аутоиммунные заболевания.

Контрольную группу (КГ) составили 30 пациентов, страдавших МКРЛ, но не имевших неврологических симптомов, соответствующих диагнозу полинейропатии: мужчин — 87 % (26 человек), женщин — 13 % (4 человека). Медиана возраста в КГ составила 59,5 [36; 74] года. По возрасту и полу между ОГ и КГ не было статистически значимых различий.

Пациенты ОГ и КГ подвергались стандартному неврологическому осмотру. Для определения сенсорных нарушений в конечностях, характерных для ППНП, и степени их выраженности использовали ряд опросников и шкал:

Расстройства чувствительности анализировали с помощью опросника определения боли — «PainDetect».

Шкала неврологических симптомов (Neurological Symptom Score — NSS).

Модифицированная шкала нейропатического дисфункционального счета (modified Neuropathy Disability Score — NDSm).

Для исследования двигательного и смешанного дефицита использовали шкалу количественной оценки мышечной силы (Medical Research Council Scale for Muscle Strength — MRC) и моторной силы — субшкалу NIS).

Боль оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ).

Нейропатические изменения оценивали с помощью Лидской шкалы оценки нейропатических симптомов (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs — LANSS).

Сенсорную, моторную или сенсомоторную форму ППНП определяли клинически по степени преобладания соответствующих неврологических симптомов.

Наряду с рутинными исследованиями крови, мочи, биохимическим анализом крови всем пациентам ОГ и КГ в плазме крови определяли anti-Hu антитела методом иммуноблоттинга «Вестерн-блот, Euroimmun» (Германия). Предельный титр антител устанавливали при разведении образца 1:100.

ССВП, ЭНМГ, ЭМГ регистрировали с помощью нейрофизиологического комплекса Нейро-МВП (Нейрософт, Россия) по стандартной методике. Тестировали сенсорные и моторные порции срединного и локтевого нервов на верхних конечностях, малоберцового и большеберцового нервов — на нижних конечностях с дополнительным исследованием их сенсорных ветвей (поверхностного малоберцового и икроножного нервов). При исследовании моторных нервов анализировали амплитуду М-ответа, площадь, форму, длительность негативной фазы М-ответа, блок проведения возбуждения, порог появления М-ответа, скорость распространения импульса и латентность М-ответа. ЭМГ выполняли для исключения паранеопластического поражения мышц конечностей.

Статистическую и графическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica», 12, MedCalc и Microsoft Excel. В случае нормального распределения количественных признаков согласно критерию Шапиро – Уилка применяли t-критерий Стьюдента и однофакторный дисперсионный анализ, а данные представлялись в виде среднего арифметического (M) ± стандартное отклонение (SD). Количественные признаки, имеющие ненормальное распределение, анализировали с помощью непараметрических методов Н-критерия Краскела – Уоллиса, U-критерия Манна – Уитни с z аппроксимацией, критерия Фридмана и T-критерия Вилконсона. Данные представляли в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25–75 %). Для сравнения двух групп по количественному признаку и при исследовании таблиц сопряженности использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок или U-критерий Манна – Уитни; по качественному признаку — критерий χ^2 , точный критерий Фишера, критерий Пирсона, поправка Йетса и критерий МакНемара. В случае количественного сравнения трех и более групп использовали H-критерий Краскела – Уоллиса. Данный критерий является обобщением U-критерия Манна – Уитни на случай k-несвязанных выборок ($k > 2$) и предназначен для оценки различий од-

новременно между тремя, четырьмя и т. д. выборками по уровню какого-либо признака. Связь двух признаков с распределением, отличным от нормального, определяли методом ранговой корреляции Спирмена с определением коэффициента ранговой корреляции (r). При использовании коэффициента ранговой корреляции условно рассчитывали тесноту связи между признаками, считая значения коэффициента меньше 0,3 — признаком слабой корреляции; значения более 0,3, но менее 0,7 — признаком умеренной корреляции, а значения 0,7 и более — признаком высокой корреляции.

Определение пороговых значений исследуемых показателей и их диагностическую информативность проводили с помощью ROC-анализа. ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) использовали для определения точности предсказаний модели путем построения графика чувствительности в зависимости от значения (1 минус специфичность) теста классификации. Полная площадь под данной ROC-кривой является статистическим показателем, который представляет собой вероятность правильного прогноза при наблюдении тестовой переменной. При использовании всех тестов и критериев определялась вероятность справедливости нулевой гипотезы — p (отсутствие различий групп). Критическое значение нулевой гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

У большинства обследованных пациентов ОГ с сенсорной и сенсомоторной ППНП (40 пациентов — 75 %) заболевание дебютировало чувствительными нарушениями в стопах, представленные преимущественно в виде расстройств поверхностной чувствительности. Сочетанное нарушение поверхностной и глубокой чувствительности в конечностях имело место у 17 (33 %) пациентов с сенсорной и сенсомоторной ППНП, в то время как у 36 пациентов (67 %) выявлены изолированные нарушения различных видов поверхностной чувствительности. Среди них преобладала гипестезия у 37 (70 %) пациентов. Реже наблюдали парестезию у 11 (21 %), гиперестезию — у 2 (4 %), гиперпатию — у 1 (2 %), гипоалгезию — у 27 (51 %), аллоднию — у 2 пациентов (4 %). Важно подчеркнуть, что при этом в ОГ не выявлено случаев изолированного расстройства глубокой чувствительности в ногах.

Следует отметить, что в группе с сенсорной и сенсомоторной ППНП положительный результат наличия нейропатического компонента боли, по данным PD (> 90 %), был выявлен только у 4 (7,5 %) обследованных, однако у 13 пациентов (24 %) отмечалась неопределенность нали-

чия нейропатического компонента боли. В то же время у значительной части пациентов (68,5 %) не было признаков нейропатического болевого синдрома (< 15 %) в соответствии с опросником PD. Согласно данным опросника NSS, только у 16 пациентов (30 %) выявлены умеренные признаки полинейропатии, в то время как у большинства пациентов (37 человек, 70 %) симптомы полинейропатии носили легкий характер.

Поражение моторных нервов в виде парезов конечностей в ОГ выявлено у 28 пациентов (46 %). При этом изолированное поражение нижних конечностей было диагностировано у 16 пациентов (26 %) и у 12 пациентов (20 %) парезы диагностированы в руках и ногах. Сила мышц, по данным моторной субшкалы NISm, была снижена не более чем на 25 % от нормы. По данным шкалы моторных нарушений MRC, сила в конеч-

ностях снижалась не более чем до 4 баллов по отдельным, преимущественно дистальным мышцам конечностей.

Анализ возраста пациентов с разными клиническими формами ППНП выявил статистически значимое различие медианы показателей у пациентов с сенсорными, сенсомоторными и моторными нарушениями (тест Краскела – Уоллиса, $H = 7,215$, $p = 0,027$). У пациентов с моторной формой ППНП медиана возраста была статистически значительно выше (67 [57; 74] лет ($p = 0,002$)), чем у пациентов с сенсорной (60 лет [32; 79] лет) и сенсомоторной (58 [49; 69] лет) типами изменений ($p < 0,05$).

Изучены корреляционные связи между чувствительными нарушениями в конечностях и различными клиническими формами ППНП. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Сравнительный статистический анализ полученных результатов по различным шкалам (NDS, NISs, PD, LANSS, NSS) пациентов с сенсорными и сенсомоторными типами ППНП (Me, Q_{25} – Q_{75})

Table 1. Comparative statistical analysis of the results of the scales of patients with sensory and sensorimotor types of PPNP (Me, Q_{25} – Q_{75})

Шкала (сумма баллов)	Клинический тип заболевания		Статистическая значимость различий (p, тест Манна – Уитни, U, p)
	сенсорный (n = 33)	сенсомоторный (n = 20)	
NDS (норма 0)	10,0 [5,0; 15,0]	15,0 [8,0; 20,0]	U = 133,5, z = -3,60, p = 0,0067
NISs (норма 0)	11,0 [3,0; 20,0]	16,0 [8,0; 26,0]	U = 172, z = -2,89, p = 0,00386
PD (норма 0)	9,0 [0,0; 21,0]	10,0 [0,0; 20,0]	U = 289, z = -0,60, p = 0,548
LANSS (норма 0)	5,0 [3,0; 10,0]	4,0 [0,0; 10,0]	U = 243,5, z = 1,57, p = 0,114
NSS (норма 0)	4,0 [3,0; 7,0]	4,0 [3,0; 6,0]	U = 295, z = 0,63, p = 0,529

Примечание. p — статистическая значимость различий медианы сумм баллов шкал NDS, PD, LANSS, NSS и сенсорной субшкалы NISs для определения чувствительных нарушений обследуемых пациентов с сенсорными и сенсомоторными типами ППНП

Из данных таблицы 1 следует, что в ОГ имеются статистически значимые различия в выраженности сенсорных нарушений по шкалам NDS и NISs между пациентами с сенсорной ППНП и сенсомоторной ППНП (тест Манна – Уитни для шкалы NDS U = 133,5, z = -3,60, p = 0,0067; для субшкалы NISs U = 172, z = -2,89, p = 0,00386). Полученные данные свидетельствуют о более выраженном поражении чувствительных нервов у пациентов с сенсорной и сенсомоторной формой ППНП.

Проведен корреляционный анализ на наличие взаимосвязи показателей выше представ-

ленных опросников и шкал с данными амплитудных ответов сенсорных нервов по данным ЭНМГ. Нами установлено, что показатели латентности чувствительных и двигательных М-ответов по исследуемым нервам не имели статистически значимых различий при различных формах ППНП.

Нами проведено дополнительное исследование для поиска взаимосвязей показателей выраженности нарушения поверхностной и глубокой чувствительности с амплитудными показателями ЭНМГ у пациентов с сенсорной и сенсомоторной ППНП. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Анализ взаимосвязи между показателями NDS, сенсорной субшкалой NISs и показателями ЭНМГ у пациентов с сенсорной и сенсомоторной ППНП методом последовательного определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена
 Table 2. Analysis of the relationship between NDS indicators, the NISs sensory subscale and ENMG indicators in patients with sensory and sensorimotor PPNP by sequential determination of the Spearman rank correlation coefficient

Исследуемая корреляция	Группа пациентов с сенсорной и сенсомоторной ППНП (n = 53)	
	коэффициент Спирмена r_s	статистическая значимость различий, p
NDS ₁ & S-ответ n. Medianus	$r_{s1} = -0,9682$	p < 0,001
NDS ₁ & S-ответ n. Ulnaris	$r_{s1} = -0,9253$	p < 0,001
NDS ₁ & S-ответ n. Suralis	$r_{s1} = -0,9492$	p < 0,001
NDS ₁ & S-ответ n. Peroneus superficialis	$r_{s1} = -0,9675$	p < 0,001
NISs ₁ & S-ответ n. Medianus	$r_{s2} = -0,9911$	p < 0,001
NISs ₁ & S-ответ n. Ulnaris	$r_{s2} = -0,9645$	p < 0,001
NISs ₁ & S-ответ n. Suralis	$r_{s2} = -0,9819$	p < 0,001
NISs ₁ & S-ответ n. Peroneus superficialis	$r_{s2} = -0,9861$	p < 0,001
NDS ₂ & S-ответ n. Medianus	$r_{s3} = -0,8861$	p < 0,001
NDS ₂ & S-ответ n. Ulnaris	$r_{s3} = -0,8711$	p < 0,001
NDS ₂ & S-ответ n. Suralis	$r_{s3} = -0,9618$	p < 0,001
NDS ₂ & S-ответ n. Peroneus superficialis	$r_{s3} = -0,9089$	p < 0,001
NISs ₂ & S-ответ n. Medianus	$r_{s4} = -0,9352$	p < 0,001
NISs ₂ & S-ответ n. Ulnaris	$r_{s4} = -0,9485$	p < 0,001
NISs ₂ & S-ответ n. Suralis	$r_{s4} = -0,9817$	p < 0,001
NISs ₂ & S-ответ n. Peroneus superficialis	$r_{s4} = -0,9665$	p < 0,001

Примечание. NISs₁, NDS₁ — шкалы выраженности чувствительных нарушений у пациентов с сенсорной ППНП; NISs₂, NDS₂ — шкалы выраженности чувствительных нарушений у пациентов с сенсомоторной ППНП

Данные, приведенные в таблице 2, свидетельствуют о наличии статистически достоверной высокой обратной корреляционной связи медианы показателей шкалы NDS₁ и медианы показателей сенсорной субшкалы NIS₁ с амплитудными показателями чувствительных нервов пациентов с сенсорной ППНП (n. Medianus $r_{s1} = -0,9682$; n. Ulnaris $r_{s1} = -0,9253$; n. Suralis $r_{s1} = -0,9492$; n. Peroneus superficialis $r_{s1} = -0,9675$; n. Medianus $r_{s2} = -0,9911$; n. Ulnaris $r_{s2} = -0,9645$; n. Suralis $r_{s2} = -0,9819$; n. Peroneus superficialis $r_{s2} = -0,9861$; p < 0,001). Так, по данным субшкалы NISs₁, чувствительные нарушения у пациентов с сенсорной ППНП затрагивали только нижние конечности у 19 пациентов (58 %) с 8 [3; 12] баллами, а у 14 пациентов (42 %) нарушения были вы-

явлены во всех конечностях с 17 [12; 20] баллами (Me, Q₂₅–Q₇₅, тест Манна – Уитни, p < 0,001). Статистически достоверная высокая обратная корреляционная связь медианы показателей шкалы NDS₂ и медианы показателей сенсорной субшкалы NISs₂ с амплитудными показателями сенсорных нервов была обнаружена и у пациентов с сенсомоторной ППНП (n. Medianus $r_{s3} = -0,8861$; n. Ulnaris $r_{s3} = -0,8711$; n. Suralis $r_{s3} = -0,9618$; n. Peroneus superficialis $r_{s3} = -0,9089$; n. Medianus $r_{s4} = -0,9352$; n. Ulnaris $r_{s4} = -0,9485$; n. Suralis $r_{s4} = -0,9817$; n. Peroneus superficialis $r_{s4} = -0,9665$; p < 0,001). По данным сенсорной субшкалы NISs₂, у пациентов с сенсомоторной ППНП чувствительные нарушения затрагивали только нижние конечности у 12 пациентов (60 %) с 13 [8; 7]

баллами, а у 8 пациентов (40 %) нарушения были выявлены во всех конечностях с 22 [18; 26] баллами (Me, Q_{25} – Q_{75} , тест Манна – Уитни, $p < 0,001$). Полученные данные подтверждают мнение других исследователей [3, 5, 12] о том, что использование ЭНМГ в диагностике ППНП выявляет поражение сенсорных нервов верхних конечностей преимущественно аксонального характера.

Результаты иммунологических анализов в ОГ выявили только у 10 (16,4 %) пациентов положительный ответ на anti-Hu антитела. Эти данные оказались существенно ниже, чем аналогичные результаты других исследователей [8, 12]. Вероятно, это связано с высоким предельным титром антител (1:100), предлагаемым используемым нами набором «Вестерн-блот».

Среди серопозитивных к anti-Hu оказалось 7 (70 %) пациентов ОГ с изолированными сенсорными нарушениями, характерными для ППНП, 2 (20 %) пациента с сенсомоторными нарушениями и 1 пациент (10 %) имел только двигательные нарушения в конечностях.

Для выявления корреляционных связей нами проведен сравнительный статистический анализ (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) ССВП показателей пациентов ОГ (10 человек) с антинеурональными антителами anti-Hu в плазме крови с пациентами (51 человек) с отрицательными результатами на антинеурональные антитела anti-Hu по показателям латентности и величине амплитуд компонента N22 ССВП. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Анализ амплитудных показателей и показателей латентности компонента N22 ССВП у пациентов с серопозитивными и серонегативными результатами на антинеурональные anti-Hu антитела в плазме крови (Me, Q_{25} – Q_{75})

Table 3. Analysis of amplitude values and latency indices of the N22 component of SSEP in patients with seropositive and seronegative results for antineuronal anti-Hu antibodies in the blood plasma (Me, Q_{25} – Q_{75})

ССВП показатель	Основная группа (диагностировано отсутствие anti-Hu антител) (n = 51)	Основная группа (серопозитивные anti-Hu антитела) (n = 10)	Статистическая значимость различий (p, U-тест Манна – Уитни, p)
Латентность ответа N22 (мс)	24,2 [21,3; 26,7]	26,2 [22,4; 26,8]	U = 778,5 z = -1,5, p = 0,134
Амплитуда ответа N22 (мкВ)	0,34 [0,1; 1,1]	0,23 [0,1; 1,1]	U = 851, z = 1,16, p = 0,242

Из представленных в таблице 3 данных следует, что у пациентов ОГ с серопозитивным результатом на антинеурональные антитела медиана амплитуд компонента N22 ССВП (0,23 [0,1; 1,1] мкВ) была статистически значимо ниже, а медиана показателей латентности компонента N22 ССВП (26,2 [22,4; 26,8] мс) существенно выше, чем аналогичные показатели у пациентов ОГ с серонегативными результатами на наличие антинеурональные антитела ($p < 0,05$). Полученные данные являются доказательством того, что значительное увеличение показателей латентности и уменьшение амплитудных показателей компонента N22 при проведении ССВП у пациентов с ППНП указывают на высокую корреляционную связь этих исследований в диагностике данной патологии.

Дополнительно проведен сравнительный статистический анализ (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) клинической характеристики чувствительных нарушений по результатам шкал у пациентов ОГ с сенсорной ППНП с наличием или отсутствием антинеурональных антител (anti-Hu). Результаты представлены в таблице 4.

Из данных таблицы 4 следует, что имеют место статистически значимые различия между выраженностью сенсорных нарушений с увеличением медианы баллов по результатам шкал NDS (14,4 [2,0; 20,0] балла), NISs (18,2 [0,0; 26,0] балла), PD (14,8 [12,0; 21,0] балла), NSS (5,1 [5,0; 7,0] балла) и отсутствие статистически значимых отличий по шкале LANSS (8,0 [8,0; 10,0] балла) между пациентами с серопозитивными и серонегативными результатами на антинеурональные anti-Hu антитела с сенсорной ППНП ($p < 0,05$). Полученные данные доказывают наличие более выраженных чувствительных расстройств у пациентов с сенсорной ППНП с диагностированными в плазме крови аутоантителами (anti-Hu). Серонегативные результаты на наличие anti-Hu антитела у пациентов ОГ вероятно указывают на более низкую концентрацию в плазме крови, что клинически проявляется меньшей выраженностью сенсорных симптомов ППНП.

Таблица 4. Сравнительный статистический анализ медиан баллов по шкалам пациентов ОГ с сенсорной ППНП с серопозитивными и серонегативными результатами на антинейрональные anti-Hu антитела в плазме крови (Me, Q_{25} – Q_{75})
 Table 4. Comparative statistical analysis of median scores on the scales of OG patients with sensory PPNP with seropositive and seronegative results for antineuronal anti-Hu antibodies in the blood plasma (Me, Q_{25} – Q_{75})

Шкала (сумма баллов)	Клинический тип заболевания		Статистическая значимость различий (p, U-тест Манна – Уитни, p)
	основная группа (серонегативные anti-Hu антитела) (n = 51)	основная группа (серопозитивные anti-Hu антитела) (n = 10)	
NDS (норма 0)	9,0 [5,0; 14,0]	14,4 [14,0; 15,0]	U = 1,5, z = –3,92, p = 0,001
NISs (норма 0)	10,0 [3,0; 17,0]	18,2 [17,0; 20,0]	U = 0,5 z = –3,96, p = 0,001
PD (норма 0)	8,0 [0,0; 12,0]	14,8 [12,0; 21,0]	U = 0,5, z = –3,96, p = 0,001
LANSS (норма 0)	4,0 [3,0; 8,0]	8,0 [8,0; 10,0]	U = 5, z = –3,76, p = 0,0016
NSS (норма 0)	3,0 [3,0; 4,0]	5,1 [5,0; 7,0]	U = 0, z = –3,98, p = 0,001

Заключение

1. Пациенты с моторной формой ППНП характеризуются более старшим возрастом (67 [57;74] лет), чем при сенсорной (60 [32; 79] лет) и сенсомоторной формах (58 [49; 69] лет) ППНП (тест Краскела – Уоллиса, $H = 7,215$, $p = 0,027$).

2. У пациентов с ППНП сенсорные нарушения в конечностях являются первыми и облигатными клиническими симптомами, которые предшествуют первичной диагностике МКРЛ в 56 % за 3–12 месяцев и характеризуются преобладанием снижения поверхностной чувствительности в виде дистальной гипестезии в 70 % случаев (тест Манна – Уитни для шкалы NDS $U = 133,5$, $z = -3,60$, $p = 0,0067$; для субшкалы NISs $U = 172$, $z = -2,89$, $p = 0,00386$).

3. Моторные нарушения в конечностях у пациентов с ППНП встречаются реже (46 %), проявляются легкими симметричными дистальными парезами ног и субклиническим поражением двигательных нервов верхних конечностей по результатам ЭНМГ (Me, Q_{25} – Q_{75} , тест Манна – Уитни, $U = 2$, $z = -3,57$, $p < 0,001$).

4. Выявление антинейрональных антител (анти-Hu) в плазме крови у пациентов с ППНП высоко коррелирует со значительным увеличе-

нием показателей латентности и уменьшением амплитудных показателей компонента N22 при проведении ССВП (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$), что указывает на поражение аксонов сенсорных нервов конечностей.

5. Изменения амплитуды М-ответа при сохраненных скоростных показателях нервов по результатам ЭНМГ подтверждает аксональный тип поражения ($p < 0,05$), что в сочетании с выявлением антинейрональных антител в плазме крови у пациентов является патогномичными признаками паранеопластического характера полинейропатии.

В результате проведенного исследования были выявлены клинико-иммунологические и нейрофизиологические особенности различных форм ППНП. Полученные корреляции позволяют более точно и своевременно диагностировать соответствующий вид патологии нервов и вовремя заподозрить развитие онкологического заболевания. Выявленные изменения показателей N22 компонента ССВП могут служить маркером аксонального поражения периферических нервов, что с высокой диагностической эффективностью обосновывает целесообразность включения в протокол ЭНМГ-исследования для верификации дополнительных признаков, характерных для ППНП.

Список литературы

1. Евтушенко СК. Паранеопластические неврологические синдромы (клиника, диагностика, лечение). *Международный неврол. журн.* 2011;(8):9-21.
 2. Королева ЕС. Паранеопластическая полинейропатия у больных раком легкого и молочной железы: автореф. дис. канд. мед. наук. Томск, 2013. 27 с.

3. Королева ЕС, Лосенков ИС, Алифинова ВМ, и др. Диагностика паранеопластической полинейропатии у больных раком молочной железы и мелкоклеточным раком легкого. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(4):93-96.

4. Пономарев ВВ, Селицкий ММ, Редуто, ЕВ, Лукашевич НВ. Аутоиммунные полинейропатии и множественные мононейропатии. Минск; 2021. 39 с.
5. Шнайдер НА, Дыхно ЮА, Ежилова ВВ. Клиническая гетерогенность паранеопластического неврологического синдрома. *Сибирский онкологический журн.* 2011;(3):82-89.
6. Чертоусова АЕ, Черникова ИВ. Паранеопластические нейромышечные синдромы на амбулаторно-поликлиническом уровне. *Медицинский вестник Юга России.* 2019;(3):72-82.
7. Antoine J.-C, Camdessanche J.-P. Paraneoplastic neuropathy. *Nerve, neuromuscular junction and neuron disease.* 2017;30(10):1-9.
8. Camdessanché JP, Antoine JC, Honnorat J, et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain.* 2002;125 (Pt. 1):166-175.
9. Ducray F, Graus F, Vigliani MC, et al. Delayed onset of a second paraneoplastic neurological syndrome in eight patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:937-939.
10. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic neurological syndrome in the PNS Euronetwork database. *Arch Neurol.* 2010;67:330-335.
11. Rossinol T, Graus F. Paraneoplastic neurologic syndrome. *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases.* 2008. Humana Press Totowa. P. 421-426.
12. Tian J, Cuifang C, Miao R, et al. Single-center Retrospective Analysis of Paraneoplastic Syndromes with Peripheral Nerve Damage. *Brain Sci.* 2022;12(12):1656.
13. Kieseier BC, Mathey EK, Sommer C, et al. Immune-mediated neuropathies. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Oct 11;4(1):31. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0027-2>
14. Ogata, H. Anti-nodal/paranodal antibodies in human demyelinating disorders. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2020;11:41-47. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen3.12567>
15. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol.* 2029;16:535-548. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0194-4>

References

1. Evtushenko SK. Paraneoplastic neurological syndromes (clinic, diagnostics, treatment). *Mezhdunar neurol journal.* 2011;(8):9-21. (in Russ.).
2. Koroleva ES. Paraneoplastic polyneuropathy in patients with lung and breast cancer: autoref. dis. cand. honey. Sciences. Tomsk, 2013. 27 p. (in Russ.).
3. Koroleva ES, Losenkov IS, Alifirova VM, et al. Diagnosis of paraneoplastic polyneuropathy in patients with breast cancer and small cell lung cancer. *J. Neurology and Psychiatry named S.S. Korsakov.* 2014;114(4): 93-96. (in Russ.).
4. Ponomarev VV, Selitsky MM, Reduto EV, Lukashevich NV. Autoimmune polyneuropathies and multiple mononeuropathies. Minsk, 2002. 39 p. (in Russ.).
5. Schneider NA, Дыхно ЮА, Ежилова ВВ. Клиническая гетерогенность паранеопластического неврологического синдрома. *Sibir onkol journal.* 2011;(3):82-89. (in Russ.).
- Chertousova AE, Chernikova IV. Paraneoplastic neuromuscular syndromes at the outpatient level. *Medical Herald of the South of Russia.* 2019;(3):72-82.
7. Antoine J.-C, Camdessanche J.-P. Paraneoplastic neuropathy. *Nerve, neuromuscular junction and neuron disease.* 2017;30(10):1-9.
8. Camdessanché JP, Antoine JC, Honnorat J, et al. Paraneoplastic peripheral neuropathy associated with anti-Hu antibodies. A clinical and electrophysiological study of 20 patients. *Brain.* 2002;125 (Pt. 1):166-175.
9. Ducray F, Graus F, Vigliani MC, et al. Delayed onset of a second paraneoplastic neurological syndrome in eight patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:937-939.
10. Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic neurological syndrome in the PNS Euronetwork database. *Arch Neurol.* 2010;67:330-335.
11. Rossinol T, Graus F. Paraneoplastic neurologic syndrome. *Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases.* 2008. Humana Press Totowa. P. 421-426.
12. Tian J, Cuifang C, Miao R, et al. Single-center Retrospective Analysis of Paraneoplastic Syndromes with Peripheral Nerve Damage. *Brain Sci.* 2022;12(12):1656.
13. Kieseier BC, Mathey EK, Sommer C, et al. Immune-mediated neuropathies. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Oct 11;4(1):31. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0027-2>
14. Ogata, H. Anti-nodal/paranodal antibodies in human demyelinating disorders. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2020;11:41-47. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen3.12567>
15. Graus F, Dalmau J. Paraneoplastic neurological syndromes in the era of immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol.* 2029;16:535-548. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0194-4>

Информация об авторах / Information about the authors

Пonomarev Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5671-0023>

e-mail: professor.ponomarev@gmail.com

Редуто Евгений Валентинович, врач-невролог, УЗ «Брестская центральная поликлиника», Брест, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4932-4204>

e-mail: reduto.evgen@gmail.com

Vladimir V. Ponomarev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery of BelMAPO

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5671-0023>

e-mail: professor.ponomarev@gmail.com

Evgeny V. Reduto, neurologist of the Brest Central Polyclinic

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4932-4204>

e-mail: reduto.evgen@gmail.com

Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Редуто Евгений Валентинович

e-mail: reduto.evgen@gmail.com

Evgeny V. Reduto

e-mail: reduto.evgen@gmail.com

Поступила в редакцию / Received 01.02.2023

Поступила после рецензирования / Accepted 08.02.2023

Принята к публикации / Revised 23.02.2023