

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ КОВИДНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАРКЕРОВ ДЛЯ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

И.Н. Михайлова¹, Е.М. Трещалина^{1,2}, Д.В. Мартиросян³, Р.А. Зуков⁴, И.В. Манина⁵

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина»
Минздрава России, Москва

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков
имени Г.Ф. Гаузе», Москва

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

⁴ ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск

⁵ ООО «Институт аллергологии и клинической иммунологии», Москва

Цель исследования. Выявление общих маркеров при COVID-19 и раке яичников (РЯ) с паранеопластическим синдромом (ПНС) для оценки возможности своевременной диагностики злокачественного процесса.

Материал и методы. Анализ литературы выполнен по тематическим источникам 2000–2021 гг. в базах scifi и PubMed, MEDLINE, ScienceDirect и др. Предмет исследования — маркеры при COVID-19 и РЯ с ПНС. В анализ вошли публикации из разных стран мира, в том числе из России, содержащие описание различных исследований с обнаружением маркеров острого и хронического воспаления среди исследуемых патологий и их взаимосвязи с опухолевым процессом и связанным с ним ПНС. Для анализа использованы работы, в которых приведены достоверные клинические и лабораторные данные о предмете исследования.

Результаты. Анализ совпадающих информативных маркеров СРБ, СОЭ, ИЛ-6, ИЛ-2, ФНО-α и TLRs при COVID-19 и РЯ с ПНС дает возможность выявить или достоверно прогнозировать тяжелое развитие или наличие этих патологий даже до визуализированного выявления заболевания. Риски при сочетании РЯ с ПНС и COVID-19 обусловлены сходством патогенетических путей развития этих патологий, протекающих с тяжелыми или даже летальными осложнениями.

Заключение. Анализ совпадающих информативных маркеров СРБ, СОЭ, ИЛ-6, ИЛ-2, ФНО-α и TLRs дает возможность выявить или достоверно прогнозировать развитие или наличие этих патологий даже до постановки диагноза. Данные о наличии общих маркеров провоспаления при соматической (COVID-19) и онкологической (РЯ с ПНС) патологии и их роли в опухолевой прогрессии послужили основанием для рекомендации проведения лабораторной диагностики заболевания или прогноза осложнений, что актуально для больных РЯ, заболевших COVID-19. Множество описанных в обзоре феноменов и сделанных в связи с ними выводов и предположений, возможно, скоропалительны из-за малого времени предсуществования COVID-19 и небольшой выборки популяции. Поэтому чрезвычайно ценно развитие этой тематики для оценки степени значимости и достоверности таких заключений при достаточном числе наблюдений.

Ключевые слова: провоспалительные маркеры, COVID-19, рак яичников, паранеопластический синдром.

PROGNOSTIC VALUE OF COVID INFLAMMATORY MARKERS FOR PARANEOPLASTIC SYNDROME IN OVARIAN CANCER

I.N. Mikhaylova¹, E.M. Treshchalina^{1,2}, D.V. Martirosyan³, R.A. Zukov⁴, I.V. Manina⁵

¹ Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology"
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² Federal State Budgetary Scientific Institution "G.F. Gauze Scientific Research Institute
for the Discovery and Development of Novel Antibiotics", Moscow

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N.I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetskiy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Krasnoyarsk

⁵ Limited Liability Company (LLC) "Institute of Allergology and Clinical Immunology", Moscow

Objective of the study is to identify common proinflammatory markers in COVID-19 and ovarian cancer (OC) with paraneoplastic syndrome (PNS) for the assessment of the possibility of timely diagnosis of malignant process.

Materials and Methods. The literature review was carried out based on subject — specific sources from 2000-2021 in NCBI, PubMed, MEDLINE, ScienceDirect and other databases. Markers in COVID-19 and ovarian cancer (OC) with paraneoplastic syndrome (PNS) are the focus of the assessments. The analysis comprises publications from different countries of the world, including Russia, that provide description of various research on the detection of markers of acute and chronic inflammation in these diseases and their relationship with the tumor process and paraneoplastic syndrome (PNS) associated with it. The analysis is based on works that introduce reliable clinical and laboratory data on the subject.

Results. Analysis of the coincident informative markers C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and TLRs in COVID-19 and ovarian cancer (OC) with paraneoplastic syndrome (PNS) allows to identify or reliably predict severe course or the presence of these diseases even before the visual detection and imaging of the disease. The risks associated with co-occurring ovarian cancer (OC) with paraneoplastic syndrome (PNS) and COVID-19 are related to the similarity of the pathogenetic pathways of the development of these diseases and their severe complications or even lethal outcome.

Conclusion. Analysis of the coincident informative markers C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and TLRs allows to identify or reliably predict the development or the presence of these diseases even before the diagnosis has been made. Data on the presence of common proinflammatory markers in somatic (COVID-19) and oncological (ovarian cancer with paraneoplastic syndrome) diseases and their effect on tumor progression provided ground for recommending laboratory diagnostics of the disease and for the prognosis of complications, that is of particular relevance for patients with ovarian cancer who contract COVID-19. A great many of the phenomena outlined in the review and conclusions and assumptions, made on their basis, may be premature and ill-considered due to the short period of the existence of COVID-19 and the small population sample size. Therefore, it is exceptionally valuable to further study this subject in order to assess the relevance and credibility of these findings based on sufficient number of observations and evidence.

Keywords: proinflammatory markers, COVID-19, ovarian cancer, paraneoplastic syndrome.

Введение

К настоящему времени при коронавирусной инфекции COVID-19 в качестве причины развития аутоиммунной пневмонии и полиорганной недостаточности со специфическим повреждением большинства жизненно важных паренхиматозных органов определено системное воспаление. Об этом свидетельствует выраженный уровень маркеров васкулита и патологическое состояние системы свертывания крови. Среди основных биомаркеров этого процесса, клинически значимых для развития острой фазы воспаления, «цитокинового шторма» и полиорганной недостаточности: С-реактивный белок (СРБ), СОЭ, ИЛ-6, сывороточный ферритин и реверсия сдвига лейкоцитарной формулы. Позитивная корреляция сочетания СРБ, СОЭ и отношения гранулоцитов к лимфоцитам по-

зволяет прогнозировать тяжесть поражения еще до КТ [1–3].

В число иммунологических участников «цитокинового шторма» включены воспалительные маркеры ИЛ-2, ИЛ-7, фактор некроза опухоли ФНО- α , ИФН γ -индуцируемый белок IP-10, моноцитарный хемоаттрактантный белок MCP-1, макрофагальный белок воспаления MIP1- α , гранулоцитарный колониестимулирующий фактор G-CSF, прокальцитонин ПКТ, избирательный для инфекций медиатор воспаления и предиктор тяжелых осложнений, а также сочетание ИЛ-6+D-димер+ЛДГ+трансаминаза — предиктор летального исхода. ИЛ-6 может предсказывать выживаемость у пациентов с тяжелым течением COVID-19, иммунологически осложнениями или травмой, а также с другими вирусными заболеваниями [4].

Коагулопатия, возникающая в тяжелых случаях, проявляется высвобождением провоспалительных стимулов (форболмиристацетат, ИЛ-6, ИЛ-8, ЛПС) и накоплением антифосфолипидных антител и развитием нетоза (программируемая клеточная гибель нейтрофилов). Погибшие нейтрофилы могут играть роль в развитии тромбоза и сердечно-сосудистой недостаточности, а также убирать фагоцитирующие клетки и разрушающие их макрофаги из внеклеточной среды, участвуя в развитии органо-недостаточности.

СРБ зарекомендовал себя как ранний прогностически значимый маркер тяжести заболевания и минимально инвазивный ранний показатель любой длительной воспалительной реакции. Ключевое значение СРБ не только для патологического воспаления, способствующего развитию летальных осложнений при COVID-19, но и патологий, возникающих в любых поврежденных заболеванием или травмой тканях, послужило расширению понимания его ценности [<https://kranz.ru/press-centr1/stati/markery-vospaleniya-pri-covid-19>].

Концепция воспалительного генеза рака яичников (РЯ) основана на образовании задействованных в овариальном канцерогенезе массивного пула провоспалительных медиаторов: цитокинов, рецепторов, хемокинов, ростовых факторов, простагландинов, реактивных кислородных радикалов, матрикс-ремоделирующих ферментов и др. [5]. В клинической картине РЯ нередко возникают симптомы, не связанные непосредственно с ростом самой опухоли или ее метастазированием и носящие вторичный, неспецифический характер — паранеопластический синдром (ПНС). Именно они, по мнению многих авторов, трансформируют и утяжеляют клиническое течение и создают дополнительные проблемы при лечении РЯ.

Основные патогенетические механизмы ПНС при РЯ связаны с аутоиммунным ответом на иммунологически чужеродный опухолевый антиген или с эктопической продукцией опухолевыми клетками биологически активных веществ (гормоны, интерлейкины и др.) [6]. Основным маркером разнообразных ПНС при злокачественной патологии служит СРБ, преобладающий бе-

лок реакции острой фазы воспаления. В пользу значимости СРБ для РЯ служит известный феномен повышения его уровня при контакте эпителиальных клеток и фибробластов, мигрирующих в регенерирующую ткань, где реализуется цитопротиферация и дифференцировка [7]. Этот механизм расшифрован при изучении патогенеза аутоиммунной пневмонии COVID-19 [8].

Таким образом, СРБ можно рассматривать не только как прототипический реагент острой фазы воспаления при инфекционной патологии, но и как маркер различных вариантов злокачественной прогрессии РЯ, в т.ч. связанной с паранеопластическими воспалительными проявлениями. Поскольку реакция острой фазы воспаления относится к врожденным системным гуморальным факторам с участием нейтрофилов, макрофагов М1, интерферонов, цитокинов и естественных клеток-киллеров, соответствующие маркеры тоже попадают в поле зрения лабораторной диагностики поражений при этой патологии.

Некоторые воспалительные маркеры злокачественной патологии найдены при анализе адаптивных иммунных реакций [9]. Например, патологическое распределение лейкоцитов при распространении хронического воспаления, способствующее геномной нестабильности, выживанию и пролиферации опухолевых клеток [10]. Анализ предикторов летального исхода при РЯ показал прогностическую значимость ИЛ-6 для госпитализации и смертности, а также ИЛ-10, ТНФ-альфа, ИЛ-8.

Коагулопатия с развитием нетоза (программируемая смерть нейтрофилов) играет важную роль в развитии ПНС с тромбозом и сердечно-сосудистой недостаточностью, а также участвует в развитии органонедостаточности и метастазирования. Среди рецепторов особый интерес вызывает ангиотензин, превращающий фермент 2 (ACE2), отвечающий за проникновение SARS-CoV-2 в клетку и участвующий в злокачественной прогрессии. ACE2 положительно коррелирует с противоопухолевыми иммунными сигналами и экспрессией запрограммированного лиганда смерти PD-L1, что позволяет считать его положительным предиктором ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек (ICIS).

Обратная корреляция с активностью нескольких онкогенных путей и фенотипах прогрессирования опухоли и прямая корреляция с иммунным ответом свидетельствует о его значимости для прогноза выживаемости онкобольных. Это показывает, что ACE2 может создавать потенциальные связи между COVID-19, течением и иммунотерапией рака [11]. Все это дает возможность рассматривать участников этого феномена, большинство из которых является значимыми маркерами агрессивного течения COVID-19, как возможные маркеры паранеопластического синдрома РЯ.

Особенности и маркеры системного воспаления при COVID-19

Причинно-следственная связь системного воспаления и серьезных проявлений коронавирусной инфекции COVID-19 — аутоиммунной пневмонии и полиорганной недостаточности доказана достаточно оперативно, несмотря на короткий срок существования пандемии. Виразж уровня маркеров васкулита и патологического состояния системы свертывания крови с запуском острой фазы воспаления и развитием «цитокинового шторма» является доказательной базой этой эссенциальной связи. Однако не все абсолютно из существующих доказательств.

Например, несмотря на четкую связь уровнем СРБ с воспалительной реакцией, возникающей после любого повреждающего события, известно отсутствие способности этого белка избирательно локализоваться в поврежденных участках ткани. Это иллюстрируется одинаковой скоростью клиренса в плазме здоровых людей и пациентов с активными аутоиммунными заболеваниями, локализованными инфекциями или злокачественными новообразованиями. Доказательства этого получены с помощью меченого СРБ^{125I} (средний период полураспада в плазме 19 ч при внутривенном введении) [12]. Этот факт позволил не согласиться с утверждением об истинном характере роли СРБ как посредника защитных процессов организма, активируемых в местах повреждения тканей [13].

В число наиболее значимых для диагностики воспалительного процесса независимо

от этиологии заслуженно отнесен ИЛ-6 [14]. Авторы ссылаются на данные о прогностической значимости ИЛ-6 для госпитализации и смертности у пожилых пациентов и пациентов с иммунологическими осложнениями или травмой, а также с множественными вирусными (Эбола, Денге, H5N1, H1N1) и хроническими заболеваниями [14–16]. На основе ИЛ-6 была рассчитана высоко чувствительная и специфичная парадигма предсказания смертности в течение 30 дней на основе анализа цитокина, определившего виразж ИЛ-6 ≥ 100 ед как минимальный критерий вероятности [17]. Для оценки тяжести фиброзной пневмонии при текущей пандемии COVID-19 прогностически значимый виразж ИЛ-6, ИЛ-10, TNF-альфа и/или ИЛ-8 определяет их интерес как к мишеням для иммунотерапии. При тяжелых осложнениях этих инфекций высокие уровни воспалительных цитокинов коррелировали с заболеваемостью и смертностью, причем «цитокиновый шторм» оказался характерным также для других коронавирусных инфекций с тяжелым течением [18–20].

Коагулопатия протекает с высвобождением цитокинов (форболмиристатацетат, ИЛ-8, ЛПС) и накоплением антифосфолипидных антител, а при тяжелом течении процесса приводит к нетозу (NET — Neutrophil Extracellular Trap), программируемой клеточной гибели нейтрофилов [21, 22]. Доклинические исследования свидетельствуют, что NETs могут играть роль в развитии тромбоза и сердечно-сосудистой недостаточности, убирать фагоцитирующие клетки и разрушающие их макрофаги из внеклеточной среды, а также участвовать в развитии органонедостаточности и метастазирования [23–27].

При суицидальном нетозе в результате выбрасывания NETs посредством отличного от апоптоза и некроза механизма нейтрофилы погибают, формируя внеклеточные нити с разрушением клеточной мембраны, нити оказываются во внеклеточном пространстве. Такой нетоз запускается путем активации Toll-подобных рецепторов (TLRs), Fc-рецепторов и рецепторов комплемента антителами или форболмиристатацетатом с выходом ионов кальция из эндоплазматического ретикулаума и активацией

NADPH-оксидазы. Этот процесс может длиться часами даже при высоких концентрациях индуктора, а витальный нетоз длится минуты после запуска бактериальными антигенами, TLR4-активированными тромбоцитами, ЛПС или белками комплемента совместно с лигандами TLR2. Процесс цитолиза при витальном нетозе (блеббинг, отшнуровывание пузырьков ядра) сопровождается внутриклеточным появлением везикул с ДНК, быстро удаляющейся из клетки путем экзоцитоза без повреждения клеточной мембраны. Нейтрофил теряет ДНК, но не погибает, а опустевшие нейтрофилы способны к продолжению фагоцитоза и не теряют киллерные функции [28–30]. NETs также выявляются у пациентов с онкологическими заболеваниями [31].

Этиопатогенетическая концепция рака яичников

Считалось, что источником почти всех эпителиальных опухолей яичников являются кисты включения, возникающие из-за отшнурования инвагинированного покровного мезотелия. Более того, почти 90% опухолей происходит из поверхностного эпителия (ПЭ), состоящего из единственного слоя покрывающих поверхность яичника модифицированных клеток мезотелия. Поэтому понятно, что озлокачествлению подвергается не яичник или его строма, а поверхностный мезотелий, как это показано для онкопатологии разного генеза. Уже доказано, что ПЭ образует связь, возникающую в результате инвагинации примитивного мезотелия с составляющими мюллеровой системы при эмбриогенезе, с трубным, эндометриальным и эпителием шейки матки. Соответственно, поведение этих клеток в процессе развития яичника напоминает плюрипотентную стволовую клетку, что подтверждает метапластический потенциал ПЭ. Стоит принять во внимание мнение о том, что патогенетически РЯ исходно является раком маточной трубы или его метастазами [32]. Выявленная при изучении клеток костно-мозговых микрометастазов РЯ низкая экспрессия молекул HLA I типа, препятствующая их распознаванию и элиминации Т-клеточным звеном иммунитета, подтвержда-

ет их способность ускользать от иммунного надзора. Факторы, обуславливающие переход в активную пролиферацию, до сих пор остаются неизвестными, хотя, по мнению ведущих исследователей, воспаление любого генеза, особенно для ранних форм РЯ, вполне может служить инициатором процесса [33].

Появление в течение последних 30 лет множества прямых и косвенных доказательств этиопатогенетической роли системного воспаления в овариальном канцерогенезе привело к развитию концепции воспалительного генеза РЯ. В результате пересмотрена роль овуляции в этиологии РЯ на всех стадиях развития злокачественного процесса и доказана связь системного воспаления и канцерогенеза. Для женщин репродуктивного периода выявлена взаимосвязь степени риска развития РЯ от частоты овуляторных циклов.

В рамках этой концепции можно согласиться с мнением о том, что процесс повреждения и репарации поверхностного овариального эпителия с накоплением ошибок репликации ДНК, инактивацией опухолесупрессорных генов и общего мутагенеза закономерен. Этот процесс представлен как результат многократного повторения такой последовательности в овуляторной стадии месячного цикла. Подробный разбор патогенетического ряда всех событий позволил считать овуляцию как воспалительный и потенциально мутагенный процесс.

Оказалось, что наряду с активацией цитопротиперации во время созревания фолликула происходит сопровождающий овуляцию запуск раневых составляющих с локальной репарацией в поврежденном сайте яичника. В результате образуется мощный пул цитокинов, хемокинов, ростовых факторов, простагландинов, реактивных радикалов кислорода, индуцирующих провоспалительные медиаторы (матрикс-ремоделирующие ферменты), нарушающие регуляцию механизмов распада и синтеза компонентов межклеточного матрикса коллагена и эластина и подавление активности разрушающих его ферментов [34]. Эти выводы подтверждаются в популяционных клинических исследованиях, установивших обратную зависимость риска возникновения РЯ

от длительности приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

В итоге стало понятно, что воспаление, несомненно, играет важную роль в этиопатогенезе РЯ. Формирование активной провоспалительной среды в тканях яичников, соседних репродуктивных органах и в примыкающем к ним перитонеальном пространстве обусловлено особенностями физиологии и анатомии, а повышенная чувствительность овариального эпителия к провоспалительным стимулам объясняется особенностями его сложной биологии. Этот подход апробирован в лечебной концепции, в соответствии с которой РЯ — хроническое системное заболевание с выраженным воспалением (асцит) и неоангиогенезом — одним из факторов отдаленного метастазирования. Этот тезис подтвержден клиническими наблюдениями о резкой экспрессии провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, TNF) и фактора роста сосудов (VEGF) при РЯ. Высказано даже предположение, что в молекулярном патогенезе РЯ, особенно его рецидивных и метастатических форм, важную роль играют овариальные стволовые клетки (ОСК).

Таким образом, асцитическую жидкость при РЯ рассматривают как экссудат, отражающий мощный воспалительный компонент злокачественного процесса. В ограниченном клиническом исследовании показано, что длительная поддерживающая системная терапия с включением ингибиторов воспаления и ОСК снижала частоту рецидивов РЯ, а в случае их появления повышала чувствительность опухоли к стандартной химиотерапии [35].

Эпидемиологические данные подтверждают причинное значение воспаления в качестве одного из основных механизмов развития РЯ [36]. Оценка процесса под углом зрения классической теории Р. Вирхова (1858) и Ю. Конгейма (1885) послужила фактическим доказательством этого. Оказалось, что хроническое течение воспаления характеризуется нарушением регуляции секреции цитокинов, тем самым увеличивая вероятность чрезмерного роста клеток, злокачественной трансформации и выживания трансформированных клеток [37].

Общеизвестно, что цитокины первого порядка способствуют секреции следующих зависимых цитокинов, а также регуляции экспрессии их растворимых рецепторов/модуляторов [38]. Поэтому можно предполагать, что вираж провоспалительных цитокинов (ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12p70, ИЛ-13 и TNF α) и их модуляторов (ИЛ-1ra, SIL-1RII, SIL-2ra, SIL-4R, SIL-6R, ИЛ-12p40 и sTNF-R1/R2) сопряжен с увеличением риска РЯ, о чем свидетельствует вираж наиболее широко исследованного биомаркера воспаления С реактивного белка [39–43]. Первые клинические данные были неоднозначны, но позволили выявить такую связь среди женщин с высоким уровнем СРБ >10 мг/л, что подтверждено позже определением концентрации белка в плазме крови до постановки диагноза РЯ в когорте 1091 против 1951 контрольной группы [44].

В рамках воспалительной концепции злокачественной прогрессии роль преобладающего СРБ острой фазы не подлежит сомнению. Понятно, что этот маркер сигнализирует о нарушении нормальной целостности тканей и гомеостаза первичных опухолей и их метастазов [45]. Но, несмотря на то что СРБ давно используют, в том числе при раке, в качестве минимально инвазивного показателя любой продолжающейся воспалительной реакции, диагностическая значимость его в оценке прогрессирования или ремиссии оставалась неопределенной [46, 47].

В этой связи важно открытие нескольких изоформ СРБ с различными биологическими активностями, в результате которого была разработана единая модель, описывающая значимость СРБ как посредника защитных реакций организма при раке. Оказалось, что СРБ в своей мономерной модифицированной изоформе (MCRP), внедряясь в активированные клеточные мембраны и стимулируя связанные с реакциями острой фазы на рост опухоли функции тромбоцитов и лейкоцитов, модулирует воспалительные реакции. Он также обеспечивает связь компонентов внеклеточного матрикса в сопряженных тканях. А СРБ в пентамерной изоформе (PCRП), количественно определяемой при диагностических измерениях, существенно менее биологически активен, как маркер. Однако

его способность накапливаться в крови при длительной невысокой воспалительной реакции тоже используется как сигнал запуска прогрессии новообразования. Авторы считают, что диагностика развивающегося прометастатического микроокружения опухоли перспективна с помощью уникальных изоформ СРБ [48].

Известный для COVID-19 ангиотензин, превращающий фермент 2, ACE2, в последние годы охарактеризован как участник злокачественной прогрессии. Положительная корреляция уровня маркера с противоопухолевыми иммунными сигналами и экспрессией запрограммированного лиганда смерти PD-L1 позволяет считать его положительным предиктором ответа на ингибиторы иммунных контрольных точек (ICIS). Предполагается, что ACE2 может быть полезен в качестве мишени или посредника при иммунотерапии рака [49]. Чрезвычайно часто ПНС развивается в виде коагулопатии, одним из ведущих факторов в прогнозе летальности при COVID-19 [8].

Паранеопластический синдром при РЯ и его диагностика

Впервые паранеопластический синдром (ПНС) у онкологических больных был введен в клиническую практику в 1948 г., и было показано, что он не имеет строгой специфичности клинико-лабораторных проявлений ПНС при определенных опухолях и встречается в 2–20% случаев. ПНС — это расстройства, определяемые как клинические, вызванные изменением реакции иммунной системы на новообразование и связанные с сопровождающими, т.е. неметастатическими, системными эффектами. Симптомы могут быть эндокринными, нервно-мышечными или скелетно-мышечными, сердечно-сосудистыми, кожными, гематологическими, желудочно-кишечными, почечными и др.

Патофизиология ПНС сложная и связана с выработкой аутоантител для разрушения опухолевых клеток. Несостоятельность иммунологического надзора при злокачественном заболевании позволяет этим антителам параллельно реагировать и разрушать нормальные ткани с развитием ПНС.

ПНС чаще развивается в среднем и пожилом возрасте и диагностируется у 60% пациентов со злокачественными опухолями, в т.ч. при раке яичников — до 18,5%. Важным в диагностическом поиске является то, что ПНС может формироваться вместе с развитием опухоли и, что более значимо, задолго до ее клинического дебюта, а после проведения необходимого объема лечения — купироваться и вновь появиться при возможных рецидивах [50, 51].

Распространение опухоли или исход метастатического поражения могут быть диагностированы как ПНС синдром. Например, лихорадка или анорексия, как проявления ПНС, возникает у $\approx 50\%$ всех онкологических больных [52]. Тромботические осложнения возникают у трети всех онкобольных в виде ПНС и проявляются мигрирующим тромбофлебитом, тромботической микроангиопатией, парадоксальными кровотечениями, поражением сосудов по типу васкулита неясного генеза, небактериальным тромбоэндокардитом и тромбоэмболией легочной артерии [53]. Много сторонников аутоиммунного механизма васкулитов с образованием иммунных комплексов в сосудистой стенке разного калибра и дальнейшим формированием воспаления и/или некроза.

Неиммунный механизм в отдельных случаях трактуется воспалением, индуцированным в сосудистой стенке воздействием на эндотелий продуцируемых опухолью цитокинов и медиаторов [54]. Диагностика определенных видов ПНС дает возможность сориентироваться в направленном диагностическом поиске локализации опухолевого процесса. На современном этапе с привлечением высоких технологий диагностики основательно доказано, что опухоль будет выявлена в 80% случаев [50].

По частоте развития ПНС РЯ находится на третьем месте после мелкоклеточного рака легкого и тимомы [55, 56]. При РЯ одним из частых проявлений ПНС является эритроцитоз, возникающий как результат эктопической продукции эритропоэтина или его измененного катаболизма, а также в ответ на гипоксию и выделение андрогенов. Общие нарушения в системе гемостаза могут носить характер хронического ДВС-синдрома [57, 58]. В число органических и/или

системных проявлений ПНС при гормонопродуцирующих РЯ — галакторея, в результате выделения пролактина [59].

Неврологические синдромы, как правило, имеют две формы: мозжечковая дегенерация (анти-Уо антитела) и энцефаломиелит (анти-NMDAR антитела). При развитии подострой мозжечковой симптоматики у женщин необходимо определение анти-Уо антител. В случае позитивного серологического результата некоторые авторы рекомендуют сальпинго-ооариэктомию и гистерэктомию для профилактики развития рака [60, 61].

Открытие новых ПНС-антигенов при дегенерации мозжечка и миозите и соответствующих антител также связывают со злокачественным заболеванием яичников. Это антитела к нейроантигенам кортактина и креатинкиназе мозгового типа (creatine kinase, brain isoform (СКВ)). Оказалось, что сверхэкспрессия кортактина, выявленная с помощью ИГХ-окрашивания, анализа мРНК и гистологического исследования среди опухолевых тканей, связана с плохим прогнозом РЯ. Это антитела к кортактину верифицированы с помощью ИФА и вестерн-блота у 20% пациентов с полимиозитом гравис и миастенией.

Другим ПНС-антигеном является СКВ, серонегативный для классических ПНС маркеров и идентифицированный у пациентов с дегенерацией мозжечка. Повышение СКВ при ранней стадией РЯ позволило предположить его диагностическую роль. Этому предположению соответствует также обнаружение неврологических ПНС у пациенток с аутоантителами к PARP (поли (АДФ-рибоза)-полимераза). Авторы считают, что панель из нескольких антигенов, включающая ПНС-антигены, может повысить чувствительность диагностики опухолей на основе антител и делают вывод о перспективности онко-невральных антигенов для ранней диагностики РЯ, т.к. диагноз ПНС предшествует диагностике рака [62].

Другие варианты ПНС, в частности — полиневропатия, могут носить очень редкий характер [63]. Мозжечковая дегенерация была выявлена в ретроспективном клиническом исследовании (n = 43) в 37-ми случаях, сенсорная полиневропа-

тия — в пяти и в одном — опсоклонус. В двух случаях полиневропатии выявлены анти-Ну антитела [64]. Еще раньше (1991) у больных РЯ (n = 58) была выявлена значимая частота субклинических форм невропатий сенсорных или моторных в зависимости от прогрессирования процесса. В этом году появились данные в основном о гематологических ПНС у больных РЯ до верификации диагноза [65]. Авторы выявили полиформную симптоматику ПНС (17–28%), в т.ч. устойчивую к антибактериальной терапии лихорадку неясной этиологии с неправильными суточными колебаниями (до 26 сут); анемический синдром со снижением гемоглобина от 90 до 110 г/л до 3–6 мес; тромбоцитоз до $408 \times 10^9/\text{л}$; повышение уровня фибриногена до 6,0 ммоль/л; угнетение фибринолиза до 13 мес; тромбофлебит вен нижних конечностей, плохо поддающийся терапии. В 50% случаев отмечено повышение уровня растворимого фибринмономерного комплекса (РФМК) до 4,5–13 мг. Выраженность изменений в коагулограмме коррелировала со степенью выраженности онкопроцесса (выраж Са-125).

Авторы заключили, что выявленные гиперфибриногенемия, угнетение фибринолиза, гиперактивность тромбоцитарного звена системы гемостаза и повышение концентрации продуктов деградации фибрина обусловлены длительным поступлением прокоагулянтного материала в общий кровоток. А выраженность изменений в коагулограмме коррелирует со степенью выраженности онкопроцесса, определяемого по уровню специфического онкомаркера Са-125. На этом основании сделаны рекомендации тщательного обследования гениталий для исключения опухолевого процесса при наличии анемического синдрома, лихорадки неясного генеза, нарушений в системе гемостаза и клинических проявлений тромбофлебита. Последнее может предшествовать клиническим симптомам РЯ.

Как правило, пересечение патогенетических путей развития РЯ с НПС и COVID-19, контролируемое с помощью специфических маркеров, находит свое отражение не только в прогнозировании прогрессии, но и во взаимовлиянии этих заболеваний. Это привело к тому, что пандемия COVID-19 повлияла отрицательно, а иногда и фатально на течение и лечение заболеваний,

не связанных вирусной патологией, в т.ч. на РЯ. Последствия этого возникают не только от ковидной специфики, но и от сочетания (кумуляции) близкой патологической симптоматики, особенно при РЯ с тяжелыми НПС и угрозой жизни.

Это иллюстрируется сравнительным клиническим исследованием у больных РЯ ($n = 82$), выполненным во время пандемии. Анализ результатов за первую половину 2019 г. суммирован в группе 1 ($n = 43$, 51%), а за первую половину 2020 г. — в группе 2 ($n = 39$, 49%). Показано, что во второй группе все показатели были статистически хуже показателей первой группы, больше или меньше в 1,5–2,0 раза:

- среднее время от постановки диагноза до начала лечения [31 (23–58) дн. против 17 (11–30) дн. ($p = 0,03$)];
- доля перенесших операцию пациентов была ниже [33 (77%) против 21 (54%) ($p = 0,02$)].

Авторы делают вывод о негативном влиянии пандемии COVID-19 на лечение больных РЯ [66, 67].

Заключение

Анализ совпадающих информативных воспалительных маркеров СРБ, СОЭ, ИЛ-6, ИЛ-2, ФНО- α и TLRs при COVID-19 и РЯ с ПНС дает возможность выявить или достоверно прогнози-

ровать тяжелое развитие этих патологий даже до визуализированного выявления или постановки диагноза. Риски при сочетании РЯ с ПНС и COVID-19 связаны со сходством патогенетических путей развития этих патологий, протекающих с тяжелыми или даже летальными осложнениями. Данные о наличии общих маркеров воспаления при соматической (COVID-19) и онкологической (РЯ с ПНС) патологиях и их роли в опухолевой прогрессии послужили основанием для рекомендации проведения лабораторной диагностики заболевания или прогноза осложнений с их использованием.

Относительная простота лабораторных манипуляций, необходимых для тестирования такой панели показателей, открывает возможность широкого использования их, особенно при сочетании этих заболеваний в одном организме. Последнее особенно актуально для больных РЯ, заболевших COVID-19. Множество описанных в обзоре феноменов и сделанных в связи с ними выводов и предположений, возможно, скоропалительны из-за малого времени предсуществования COVID-19 и небольшой выборки популяции. Поэтому чрезвычайно ценно развитие этой тематики для оценки степени значимости и достоверности таких заключений при достаточном числе наблюдений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kermali M., Khalsa R.K., Pillai K., Ismail Z., Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 — a systematic review. *Life Sci.* Elsevier Inc. 2020;254:117788.
2. Di Lorenzo G., Di Trollo R., Kozlakidis Z., et al. COVID 19 therapies and anti-cancer drugs: a systematic review of recent literature. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2020;152:102991. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.102991.
3. Jee J., Foote M.B., Lumish M., et al. Chemotherapy and COVID-19 outcomes in patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 2020;38(30):3538–3546. doi:10.1200/JCO.20.01307.
4. Mandela M., Harari G., Michael Gurevich M., Achiron A. Cytokine prediction of mortality in COVID19 patients. *Cytokine.* 2020. 134, 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155190>.
5. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Антонова И.Б., Кузнецов И.Н., Алешикова О.И., Герфанова Е.В. Рак яичников: концепция патогенеза и принципы терапии. *Онкология. Ж.П.А. Герцена*, 2015. 3, 73–81. doi:10.17116/onkolog20154373–81.
6. Паранеопластические синдромы. Хидченко С.В., Апанасович В.Г., Чиж К.А. Минск БГМУ. 2018. С.25.
7. Yang D., Li H., Sun X., Yang Sh., Wang K., Liu Z. Clinical usefulness of high levels of C reactive protein for diagnosing epithelial ovarian cancer. *Front. Immunol.*, 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.595835>.
8. Михайлова И.Н., Трещалина Е.М., Шубина И.Ж., Манина И.В., Киселевский М.В., Лукашев А.Н. Противопухольный ингибитор протеинтирозинкиназ иматиниб как потенциальный корректор пневмофиброза COVID-19. *Успехи молекулярной онкологии.* 2020. Т. 7. № 4. С. 20–28. DOI: 10.17650/2313-805X-2020-7-4-20-28.
9. Goldberg J.L., Sondel P.M. Enhancing Cancer Immunotherapy Via Activation of Innate Immunity. *Semin. Oncol.* 2015. 42(4):562–72. doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.05.012.
10. Gonzalez H., Hagerline C., Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes. Dev.* 2018.32(19–20):1267–84. doi:10.1101/gad.314617.118.

11. Wang X-S. Angiotensin-converting enzyme 2 connects COVID-19 with cancer and cancer immunotherapy. *Comput Struct Biotechnol J.* 2020;18:2438–2444. doi: 10.1016/j.csbj.2020.08.024.
12. Vigushin D.M., Pepys M.B., Hawkins P.N. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J. Clin. Invest.* 1993. 91:1351–7. doi: 10.1172/JCI116336.
13. Review Criteria for Assessment of C-reactive protein (CRP). Guidance for Industry and FDA Staff. In: FDA.U.S. Department of Health and Human Services. High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) and Cardiac C-Reactive Protein (cCRP) Assays. 2005. Dockets Management. Food and Drug Administration. 5630 Fishers Lane, Rm 1061 Rockville, MD 20852. FDA-2020-D-0957. <https://www.fda.gov/regulatory-information>.
14. Adriaensen W., Matheï C., Vaes B., van Pottelbergh G., Wallemacq P., Degryse J.M. Interleukin-6 as a first-rated serum inflammatory marker to predict mortality and hospitalization in the oldest old: a regression and CART approach in the BELFRAIL study. *Exp. Gerontol.* 2015;69:53–61.
15. Baune B.T., Rothermundt M., Ladwig K.H., Meisinger C., Berger K. Systemic inflammation (Interleukin 6) predicts all-cause mortality in men: results from a 9-year follow-up of the MEMO Study. *Age (Dordr)* 2011;33(2) pp. 209–17.0.
16. Qiao Z., Wang W., Yin L., et al. Using IL-6 concentrations in the first 24 h following trauma to predict immunological complications and mortality in trauma patients: a. *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* 2018 Oct;44(5):679–687. doi: 10.1007/s00068–017–0880–9.
17. Liu J., Li S., Liu J. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* 2020;55:102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.
18. Wauquier N., Becquart P., Padilla C., Baize S., Leroy E.M. Human fatal zaire ebola virus infection is associated with an aberrant innate immunity and with massive lymphocyte apoptosis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2010;4(10):e837. doi: 10.1371/journal.pntd.0000837.
19. Fredeking T.M., Zavala-Castro J.E., González-Martínez P. Dengue patients treated with Doxycycline showed lower mortality associated to a reduction in IL-6 and TNF levels. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2015;10(1):51–58. doi: 10.2174/1574891x10666150410153839.
20. Tiwari N., Kapoor P., Dhole T.N. Antibody and inflammatory response-mediated severity of pandemic 2009 (pH1N1) influenza virus. *J. Med. Virol.* 2014;86(6):1034–1040. doi: 10.1002/jmv.23877.
21. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science (New York, N.Y.)*. 2004. Vol. 303, no. 5663. P. 1532–1535. doi:10.1126/science.1092385.
22. Петров В.И., Герасименко А.С., Кулакова И.С., Шаталова О.В., Амосов А.А., Горбатенко В.С. Механизмы развития covid-19 ассоциированной коагулопатии. *Диагностика. Лечение. Лекарственный вестник.* 2021. № 2 (82). Том 15. 21–27.
23. Laridan E., Denorme F., Desender L., François O., Andersson T., Deckmyn H., Vanhoorelbeke K., De Meyer S.F. Neutrophil extracellular traps in ischemic stroke thrombi. *Annals Of Neurology.* 2017. vol. 82, no. 2. P. 223–232. doi:10.1002/ana.24993.
24. Ducroux C., Di Meglio L., Loyau S., Delbosq S., Boisseau W., Deschildre C., Ben Maacha M., Blanc R., Redjem H., Ciccio G., Smajda S., Fahed R., Michel J.B., Piotin M., Salomon L., Mazighi M., Ho-Tin-Noe B., Desilles J.P. Thrombus Neutrophil Extracellular Traps Content Impair tPA-Induced Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2018. vol. 49, no. 3. P. 754–57. doi:10.1161/STROKEAHA.117.019896.
25. Vallés J., Lago A., Santos M.T., Latorre A.M., Tembl J.I., Salom J.B., Nieves C., Moscardó A. Neutrophil extracellular traps are increased in patients with acute ischemic stroke: prognostic significance. *Thrombosis And Haemostasis.* 2017. 5. vol. 117, no. 10. P. 1919–1929. doi:10.1160/TH17–02–0130.
26. Cedervall J., Zhang Y., Olsson A.K. Tumor-Induced NETosis as a Risk Factor for Metastasis and Organ Failure. *Cancer Research.* 2016. 1 vol. 76, no. 15. P. 4311–4315. doi:10.1158/0008–5472.CAN-15–3051.
27. Farrera C., Fadeel B. Macrophage clearance of neutrophil extracellular traps is a silent process. *Journal Of Immunology.* 2013. vol. 191, no. 5. P. 2647–2656. doi:10.4049/jimmunol.1300436.
28. Fuchs T.A., Abed U., Goosmann C., Hurwitz R., Schulze I., Wahn V., Weinrauch Y., Brinkmann V., Zychlinsky A. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *The Journal Of Cell Biology.* 2007. vol. 176, no. 2. P. 231–241 doi:10.1083/jcb.200606027.
29. Yang H., Biermann M.H., Brauner J.M., Liu Y., Zhao Y., Herrmann M. New Insights into Neutrophil Extracellular Traps: Mechanisms of Formation and Role in Inflammation. *Frontiers In Immunology.* 2016. Vol.7. P.302–302. doi:10.3389/fimmu.2016.00302.
30. Jorch S.K., Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nature Medicine.* 2017. 7 vol. 23, no. 3. P. 279–287. doi:10.1038/nm.4294.
31. Rayes R.F., Mouhanna J.G., Nicolau I., Bourdeau F., Giannias B., Rousseau S., Quail D., Walsh L., Sangwan V., Bertos N., Cools-Lartigue J., Ferri L.E., Spicer J.D. Primary tumors induce neutrophil extracellular traps with targetable metastasis promoting effects. *JCI. Insight.* 2019. 25 July (vol. 5). doi:10.1172/jci.insight.128008.
32. Kindelberger D.W., Lee Y., Miron A. et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31:161–9.

33. Жордания К.И., Хохлова С.В. Ранний рак яичников: наш взгляд на проблему // Гинекология. Опухоли женской репродуктивной системы. 2011, 3, 56–64.
34. Аиурафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Антонова И.Б., Кузнецов И.Н., Алешикова О.И., Герфанова Е.В. Рак яичников: концепция патогенеза и принципы терапии. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена, 2015. 3, 73–81. doi: 10.17116/onkolog20154373–81.
35. Schildkraut J.M., Moorman P.G., Halabi S. et al. Analgesic drug use and risk of ovarian cancer. *Epidemiology*. 2006;17(1):104–107.
36. Ness R.B., Grisso J.A., Cottreau C., Klapper J., Vergona R., Wheeler J.E., et al. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology* 2000;11:111–7.
37. Balkwill F., Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001;357:539–45.
38. Fernandez-Botran R., Heaney M.L., Golde D.W. Soluble cytokine receptors: basic immunology and clinical applications. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1999;36:165–224. doi: 10.1080/10408369991239196.
39. McSorley M.A., Alberg A.J., Allen D.S., Allen N.E., Brinton L.A., Dorgan J.F., et al. C-reactive protein concentrations and subsequent ovarian cancer risk. *Obstet Gynecol* 2007;109:933–41.
40. Lundin E., Dossus L., Clendenen T., Krogh V., Grankvist K., Wulff M., et al. C-reactive protein and ovarian cancer: a prospective study nested in three cohorts. *Cancer Causes Control* 2009;20: 1151–9.
41. Gu Y., Zeleniuch-Jacquotte A., Linkov F., Koenig K.L., Liu M., Velikokhatnaya L, et al. Reproducibility of serum cytokines and growth factors. *Cytokine* 2009;45:44–9.
42. Clendenen T.V., Lundin E., Zeleniuch-Jacquotte A., Koenig K.L., Berrino F., Lukanova A., Lokshin A.E., Annika Idahl A., Ohlson N., Hallmans G., Krogh V., Sieri S., Muti P., Marrangoni A., Nolen B.M., Liu M., Shore R.E., Arslan A.A. Circulating Inflammation Markers and Risk of Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2011; 20(5); 799–810. DOI: 10.1158/1055–9965.EPI-10–1180.
43. Peres L.C., Mallen A.R., Townsend M.K., Poole E.M., Trabert B., Allen N.E., Arslan A.A., Dossus L., Fortner R.T., Gram I.T., Hartge P., Idahl A., Kaaks R., Kvaskoff M., Magliocco A.M., Merritt M.A., Quirós J.R., Tjonneland A., Trichopoulos A., Tumino R., van Gils C.H., Visvanathan K., Wentzensen N., Zeleniuch-Jacquotte A., Tworoger S.S. High Levels of C-Reactive Protein Are Associated with an Increased Risk of Ovarian Cancer: Results from the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *Cancer Res*; 2019. 79(20).5442–5451. DOI: 10.1158/0008–5472.CAN-19–1554.
44. Hefler L., Concin N., Hofstetter G., Marth C., Mustea A., Sehouli J., et al. Serum C-Reactive Protein as independent prognostic variable in patients with ovarian cancer. *Clin. Cancer Res*. 2008. 14(3):710–4. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1044.
45. Allin K.H., Bojesen S.E., Nordestgaard B.G. Baseline C — reactive protein is associated with incident cancer and survival in patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009. 27(13):2217–24. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8440.
46. Watson J., Salisbury C., Banks J., Whiting P., Hamilton W. Predictive value of inflammatory markers for cancer diagnosis in primary care: a prospective cohort study using electronic health records. *Br.J. Cancer*. 2019 120:1045–51. doi: 10.1038/s41416-019-0458-x.
47. Wang M-Y, Zhou H.-H., Zhang C-M., Su H-X., Li S-L., Ji S-R., et al. A functional genetic variant at C-reactive protein promoter (rs3091244) is not associated with cancer risk in a Chinese population. *Front. Immunol.* 2020. 11:926. doi: 10.3389/fimmu.2020.00926.
48. Li Y, Wang X., Wang W. The Impact of COVID-19 on Cancer. *Infect Drug Resist.* 2021. Sep 17;14:3809–3816. eCollection 2021. doi: 10.2147/IDR.S324569.
49. Wang X. Angiotensin-converting enzyme 2 connects COVID-19 with cancer and cancer immunotherapy. 2021. *World Journal of Gastrointestinal Oncology* 13(3):157–160. DOI:10.4251/wjgo.v13.i3.157.
50. Каприна А.Д., Старинский В.В., Петровой Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.
51. Павлова В.Ю., Соколов С.В., Гайдай А.В. Паранеопластический синдром — прогностическая значимость. *Ж. Лечащий врач*. 2020. 04. 13. <https://www.lvrach.ru/2020/04/15437542>.
52. Геворков А.Р., Дарьялова С.Л. Паранеопластические синдромы // Клиническая геронтология. 2009. № 2. С. 34–49.
53. Staszewski H. Hematological paraneoplastic syndromes. *Semin. Oncol.* 1997. Т. 24, № 3. С. 329–333. PMID 9208888; Dalmau J., Rosenfeld M.R. Paraneoplastic syndromes of the CNS // *Lancet Neurol*. 2008. Vol. 7 (4). P. 327–340; <https://nogostop.ru/zhivot/tromboz-sosudov-brusnoj-polosti.html>.
54. Евтушенко С.К., Марусиченко Е.А., Кузнецова Е.А. Рецидивирующие тромбозы магистральных и периферических сосудов как проявление паранеопластического синдрома в практике невролога // ДонНМУ. 2017. № 2. С. 13.
55. Paraneoplastic syndromes. Darnell R.B., Posner J.B. New York: Oxford University Press 2011. 400 P.
56. Гончарова Я.А., Евтушенко С.К., Симонян В.А., Сергиенко А.В., Евтушенко И.С., Гнилорыбов А.М. РОEMS-синдром как проявление паранеопластического процесса вследствие рака яичника. *Международный неврологический журнал*. 2012. Т 5. № 51. С. 175–183.

57. *Игушева Н.А., Кузнецова В.В.* Паранеопластический синдром. Журнал Международный студенческий научный вестник. 2018. № 4 (часть 2). № 4–2. С. 245–248. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=18505>.
58. *Чертоусова А.Е.* Оптимизация диагностики паранеопластических нервно-мышечных синдромов. Автореф. канд. диссер. М., 2018. С.25.
59. *Шелепова В.* Использование опухолевых маркеров в диагностике новообразований при паранеопластических синдромах // Врач. 2010.11'.65–69.
60. *Чертоусова А.Е., Черникова И.В., Холодная Т.О., Арасланова Л.В.* Паранеопластическая полинейропатия, ассоциированная с раком яичника (случай из практики) // Медицинский вестник Юга России. 2018. № 4. С. 87–90.
61. Paraneoplastic syndromes. Darnell R.B., Posner J.B. New York: Oxford University Press, 2011. P.400.
62. *Chatterjee M., Hurlley L.C., Tainsky M.A.* Paraneoplastic antigens as biomarkers for early diagnosis of ovarian cancer. Gynecologic Oncology Reports. Gynecologic Oncology Reports. 2017. № 21. P. 37–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gore.2017.06.006>.
63. *Шнайдер Н.А., Дыхно Ю.А., Ежикова В.В.* Клиническая гетерогенность паранеопластического неврологического синдрома. Сибирский онкологический журнал. 2011. Т 45. № 3. С. 82–90.
64. *Rojas-Marcos I., Rousseau A., Keime-Guibert Ramon Reñe K-G., Cartalat-Carel S., Delattre J.Y., Graus F.* Spectrum of paraneoplastic neurologic disorders in women with breast and gynecologic cancer. Medicine (Baltimore). 2003. № 82(3). P. 216–223.
65. *Голотина Л.Ю., Снежко И.В., Галущенко А.Б., Пиденко Н.В., Улитина И.В., Затонский С.Н.* Паранеопластические синдромы при раке яичников. Материалы 6-го Санкт-Петербургского Венозного форума «Спорные и нерешенные вопросы флебологии». 8–10 дек. 2021 http://shaidakov.ru/recs_proceedings6.php?a=012.
66. *Di Lorenzo G., Di Trolio R., Kozlakidis Z., et al.* COVID 19 therapies and anti-cancer drugs: a systematic review of recent literature. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2020;152:102991. doi:10.1016/j.critrevonc.2020.102991.
67. *Jee J., Foote M.B., Lumish M., et al.* Chemotherapy and COVID-19 outcomes in patients with cancer. J. Clin. Oncol. 2020;38(30):3538–3546. doi:10.1200/JCO.20.01307.

АВТОРЫ

Михайлова Ирина Николаевна, ведущий научный сотрудник отделения онкодерматологии НИИ КО Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор медицинских наук, Москва, irmikhaylova@gmail.com, SPIN-код: 4271–2846. Author ID (Scopus):8534967300. Researcher ID (WOS): Y-6159–2018. ORCID: 00000002–7659–6045

Mikhaylova Irina N., MD, leading researcher, Department of Biotherapy of Scientific Institute of Clinical Oncology FSBI National Medical Research Center of Oncology of N.N. Blokhin, Ministry of Health of Russia, Moscow, irmikhaylova@gmail.com

Трещалина Елена Михайловна, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета НИИ ЭДТОН Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник лаборатории фармакологии и химиотерапии Научно-исследовательского института по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе, профессор, доктор медицинских наук, Москва, treshalina@yandex.ru, SPIN-код: 7230–1364. Author ID (Scopus):6506637657. Researcher ID (WOS): P-8797–2015. ORCID: 0000–0002–3878–3958

Treshalina Helen M., MD, DSc, Professor of oncology, Scientific Consultant of the Laboratory Cell Immunity, Research Institute of Experimental Diagnostics and Therapy of Tumors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia); leading researcher, Laboratory of Pharmacology and Chemotherapy, Federal State Budgetary Scientific Institution Gause Institute of New Antibiotics (Moscow, Russia)

Мартыросян Давид Владимирович, студент 6 курса лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, 16710@list.ru

Martirosyan David V., Medical Student, Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow, 16710@list.ru

Зуков Руслан Александрович, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом последиplomного образования Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор, доктор медицинских наук, Красноярск, zukov_rus@mail.ru, SPIN 3632–8415; Author ID 6508181003; Researcher ID A-8193–2016; ORCID ID 0000-0002-7210-3020

Zukov Ruslan A., MD, DSc, Professor of oncology, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a Postgraduate Course; V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Russia, Krasnoyarsk, zukov_rus@mail.ru, SPIN 3632-8415; Author ID 6508181003; Researcher ID A-8193–2016; ORCID ID 0000-0002-7210-3020

Манина Ирина Владимировна, главный врач Института аллергологии и клинической иммунологии, кандидат медицинских наук, Москва, irina.v.manina@gmail.com, SPIN-код: 5353–9865. ORCID: 0000-0002-4674-5484

Manina Irina V., MD, PHD, Chief Physician of Institute of Allergology and Clinical Immunology, Russia, Moscow, irina.v.manina@gmail.com, SPIN-код: 5353-9865. ORCID: 0000–0002–4674–5484