

Г.А. Проценко

ГУ «ННЦ «Институт
кардиологии
им. Н.Д. Стражеско»
НАМН Украины», Киев

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ В РЕВМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ключевые слова:

паранеопластические
синдромы, системные
аутоиммунные заболевания,
опухолевые заболевания,
ревматические болезни.

В статье представлены особенности проявлений паранеопластических синдромов в ревматологии. Выдвинуто несколько гипотез относительно патогенеза паранеопластических синдромов. Представлены классификация паранеопластического синдрома и клинические формы, наиболее частые в практике врача-ревматолога.

За последние годы в практике ревматолога все чаще отмечают клинические случаи, требующие дифференциальной диагностики между ревматическими болезнями и паранеопластическими синдромами (ПНС). ПНС как ревматологическая «маска» может развиваться при злокачественных опухолях различной локализации на разных этапах заболевания, проявляясь признаками поражения костно-суставного и связочного аппарата, мышц, сосудов и внутренних органов [7, 8]. Многие ревматологические заболевания связаны с повышенным риском развития онкопатологии [4]. Поэтому при обследовании таких пациентов следует придерживаться принципов онкологической настороженности.

ПНС — это опосредованные клинические признаки опухолевых заболеваний, проявляющиеся со стороны определенных органов и тканей и возникающие в результате каких-либо биохимических, гормональных, иммунологических или наследственных нарушений [1]. Термин «ПНС» введен в медицинскую практику в 1948 г. [2].

ПНС являются результатом наличия опухоли, но не находятся в прямой зависимости от объема опухоли и количества метастазов, и в ряде случаев могут проявляться задолго до клинически проявляемой опухоли [5, 10, 11]. Хронология возникновения ПНС по отношению к появлению локальных симптомов первичной опухоли может быть различной. В одних случаях ПНС предшествуют местным симптомам опухоли, в других — появляются одновременно с ними и, наконец, могут возникать уже после верификации опухолевого процесса. Наибольшие трудности возникают в тех ситуациях, когда различные ПНС (лихорадка, кожные поражения, тромбофлебит) предшествуют местным проявлениям опухолевого роста и трактуются как самостоятельные заболевания или синдромы, служащие поводом для назначения соответствующего лечения [9]. Следует подчеркнуть, что в большинстве случаев ПНС резистентны к лечению глюкокортикоидами, нестероидными противовоспалительными препаратами, антикоагулянтами и др. и склонны к рецидивированию (рецидивирующая узловатая эритема, мигрирующие тромбофлеби-

ты). В то же время ПНС могут ослабляться или вовсе исчезать на фоне лечения опухоли (хирургическое удаление, химиотерапия) и появляться вновь при рецидиве опухоли или ее метастазировании. Возможно сочетание нескольких ПНС с различными клинико-лабораторными проявлениями, что усложняет диагностику и своевременное распознавание опухоли.

Знание ПНС важно для врачей любых специальностей, особенно это касается ревматологов, поскольку опухоли различной локализации до появления местной симптоматики могут проявляться неспецифическими признаками, которые нередко ошибочно трактуют как самостоятельное ревматологическое заболевание, что приводит к запоздалой диагностике опухоли и назначению неадекватной терапии.

Паранеоплазии чрезвычайно разнообразны и в одних случаях обусловлены глубокими биохимическими нарушениями, свойственными выраженным формам рака, в других — являются результатом аутоиммунных реакций, гормональных сдвигов, возникающих уже на ранних этапах развития опухоли [3].

Существует несколько гипотез относительно патогенеза ПНС

1. *Биохимическая.* Опухолевая ткань представляет собой «ловушку» для метаболитов (азота, глюкозы, липидов, витаминов и др.). Длительное ее функционирование изменяет биохимический обмен в организме, истощая ресурсы здоровых тканей и их функциональную активность.

2. *Иммунная.* Сходство антигенов опухоли и здоровых тканей вызывает реакцию гуморального и клеточного иммунитета, способствуя развитию аутоиммунных сдвигов.

3. *Гормональная.* Опухолевые клетки вырабатывают биологически активные вещества и гормоны, что ослабляет чувствительность тканей-мишеней к гормональному воздействию и приводит к расстройству эндокринной регуляции.

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

Классификация ПНС (Лорие Ю.И. и соавт., 1972 г.)

1. Обменно-эндокринные нарушения (гипертрофическая остеоартропатия, гиперкальциемия, гиперурикемия, *Acanthosis nigricans*, карциноидный синдром, гиперфибриногенемия, криофибриногенемия, синдром Иценко — Кушинга, гипогликемия, повышенная экскреция антидиуретического гормона).

2. Сосудистые/эндотелиальные расстройства (мигрирующий тромбоз, тромбоз эндокардит).

3. Вторичные аутоиммунные и аллергические синдромы (дерматомиозит, склеродермия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреоидит Хашимото, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, геморрагический васкулит, нефротический синдром, крапивница, анафилактический шок).

4. Поражение центральной нервной системы и нейромукулярные нарушения (психоз, деменция, синдром Итона — Ламберта, острая демиелинизация коры головного или спинного мозга, периферическая сенсорная или сенсорно-моторная нейропатия).

5. Прочие (выпотной перикардит, целиакия).

Наиболее частые клинические формы ПНС

- гипертрофическая остеоартропатия;
- артрит (ревматоидоподобный синдром);
- псевдосклеродермический паранеопластический синдром;
- дермато-/полимиозит;
- волчаночноподобный синдром;
- синдром Шегрена;
- анкилозирующий спондилоартрит;
- ревматическая полимиалгия;
- гиперкальциемическая артропатия;
- узловатая эритема;
- болезнь Вебера — Крисчена.

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ ОСТЕОАРТРОПАТИЯ

Отмечается у 22–30% больных раком легкого: при мезотелиоме — 50–60%, бронхогенном раке легкого — 10–20%, преимущественно у мужчин, и обусловлена развитием соединительнотканых элементов, отеком мягких тканей и надкостницы, что в течение длительного времени может быть единственным паранеопластическим синдромом у этих больных.

В патогенезе паранеопластической гипертрофической остеоартропатии обсуждается роль остеобластстимулирующих агентов и других факторов, продуцируемых опухолью.

Характеризуется гипертрофическая остеоартропатия утолщением ногтевых фаланг пальцев кистей и стоп по типу «барабанных палочек» и изменением ногтей в виде «часовых стекол». В основе заболевания лежат явления периостита и новообразования костных структур. Клинически гипертрофическая остеоартропатия проявляется сильной жгучей болью в костях конечностей, особенно верхних, отеком и тугоподвижностью су-

ставов пальцев, мышечной слабостью, цилиндрическим расширением дистальной трети конечностей, обусловленным развитием плотного отека тканей с покраснением кожи и повышением местной температуры тела. Рентгенологически определяют периостальные наложения вокруг диафизов, при этом не характерно поражение межфаланговых суставов.

АРТРИТЫ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА

Обычно развиваются у пациентов в возрасте старше 65 лет. У 80% женщин с этим синдромом диагностируют рак молочной железы. Ревматоидноподобный артрит ассоциируется с лимфо-пролиферативными процессами (лимфома, миеломная болезнь, лейкоз), раком легкого, желудочно-кишечного тракта, предстательной железы. У 4% взрослых первыми проявлениями лейкоза являются суставной синдром, который проявляется симметричным или мигрирующим полиартритом; оссалгией, болью в спине по типу радикулопатии. Суставные проявления являются результатом лейкоцитарной инфильтрации синовиальной оболочки, геморрагий в сустав или периартикулярные ткани.

Артритам опухолевого генеза присущи острое начало, асимметричное поражение суставов верхних или нижних конечностей. Клиническая картина нередко напоминает ревматоидный артрит. Чаще вовлекаются в процесс коленные, голеностопные, лучезапястные и локтевые суставы. Возникают боль, припухлость суставов. Суставной синдром у больных злокачественными опухолями может сочетаться с другими паранеопластическими проявлениями (серозит, кожные поражения, лихорадка), что может напоминать системную красную волчанку, системную склеродермию, синдром Шегрена и некоторые 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 ревматоидного фактора в крови;
- отсутствие патологических изменений на рентгенограммах костей и суставов;
- рефрактерность к противовоспалительной терапии;
- эффективность противоопухолевого лечения, что сопровождается положительной динамикой суставного синдрома.

ПСЕВДОСКЛЕРОДЕРМИЧЕСКИЙ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Чаще развивается при раке легкого, яичника, молочной железы и клинически может проявляться тремя вариантами. Первый вариант характеризуется преимущественным поражением периарти-

кулярных тканей с преобладанием индуративных изменений, наличием фиброзитов, контрактур, артралгии, оссалгии, миалгии. Сосудистые нарушения и висцеропатии не развиваются. При втором варианте, отмечаемом обычно в возрасте 35–40 лет, наблюдаются типичные клинические проявления системной склеродермии, отличающиеся торпидностью и резистентностью к лечению. Характерно также быстро прогрессирующее течение болезни. Для третьего варианта свойственно наличие лишь сходной общей симптоматики: нарастающей общей слабости, похудания, полиартралгии, миалгии, изменений лабораторных показателей.

Необходимо также помнить о возможности развития **типичной склеродермии** у больных злокачественными опухолями [6]. При исключении псевдосклеродермического паранеопластического синдрома и склеродермии опухолевого генеза следует учитывать немотивированное похудание, ухудшение общего состояния, резкое нарастание слабости, повышение температуры тела, нарушение аппетита, появление мучительного кашля, оссалгии, миалгии и другие проявления. Настораживающим является отсутствие заметной положительной динамики в клинических проявлениях и лабораторных показателях при проведении адекватной терапии, применяемой больным системной склеродермией (ССД), и быстрое прогрессирование заболевания.

У пациентов с ССД высока вероятность развития в будущем рака легкого — 5%; кожи — 4%; печени — 3%; гемобластоза — 2%; рака молочной железы и яичника.

Основные проявления этого заболевания связаны с ишемией и фиброзом органов и тканей. Этиология заболевания неизвестна. Считается, что ССД развивается под влиянием некоторых экзогенных факторов у людей с определенными генетическими нарушениями. К экзогенным факторам, способным индуцировать развитие ССД, относятся ретровирусы (в первую очередь — цитомегаловирусы), кварцевая и каменноугольная пыль, органические растворители, винилхлорид, некоторые лекарственные средства (блеомицин и ряд других препаратов, применяемых для химиотерапии). Патогенез ССД представляет собой сочетание многих факторов, среди которых ключевую роль играют иммунная активация, повреждение сосудистого эндотелия и повышение синтетической функции фибробластов. Выраженность каждого из указанных факторов патогенеза различается у отдельных пациентов.

Как системное заболевание ССД характеризуется одновременным поражением кожи, сосудов, костно-мышечной системы и внутренних органов, включая сердце, легкие, почки и желудочно-кишечный тракт. В дебюте ССД до появления специфичных признаков заболевания часто наблюдаются конституциональные проявления: уменьшение массы тела, субфебрильная лихорадка, слабость.

Выделяют две основные клинические формы ССД — лимитированную и диффузную. Лимитированная форма характеризуется следующими признаками: синдром Рейно в течение многих лет предшествует появлению других признаков заболевания; поражение кожи ограничивается областью лица и дистальных отделов конечностей; позднее развитие легочной гипертензии с/без интерстициального фиброза легких; высокая частота выявления антицентромерных антител (у 70–80% больных); дилатация капилляров без значительных аваскулярных участков.

Диффузная форма имеет свои особенности: развитие кожных изменений в течение первого года после появления синдрома Рейно; вовлечение кожи всех отделов конечностей и туловища; пальпаторное выявление трения сухожилий; раннее развитие интерстициального фиброза легких, поражение желудочно-кишечного тракта, почек и миокарда; расширение и редукция капилляров; антитела к топоизомеразе-1 (Sci-70) и РНК-полимеразам. Установлена корреляция между наличием системной склеродермии и развитием злокачественной опухоли.

ДЕРМАТОМИОЗИТ. ПОЛИМИОЗИТ

Одним из типичных ревматологических ПНС является дерматополимиозит. Частота опухолевого дермато-/полимиозита составляет у взрослых пациентов 15–30% среди всех случаев заболевания, а у лиц пожилого возраста достигает 50%. У 30% пациентов с дермато- и полимиозитом в последующем диагностируют рак. Из них большему числу диагноз онкопатологии устанавливают после развития дерматомиозита. Самые распространенные локализации злокачественных процессов — яичники, легкие, поджелудочная железа, желудок, ободочная кишка и неходжкинская лимфома, рак мочевого пузыря).

Вероятность развития рака наиболее высока в первые 3 года после установления диагноза. Группы риска — мужчины в возрасте старше 50 лет (>70%).

Заболевание проявляется преимущественным поражением скелетных и гладких мышц с нарушением ее двигательной функции и кожными проявлениями. Отмечается симметричная слабость мышц таза и верхнего плечевого пояса, передних сгибателей шеи, прогрессирует в течение нескольких недель или месяцев, может быть поражение дыхательных мышц, мышц глотки, пищевода.

Кожные проявления заболевания

- гелиотропная сыпь на верхних веках;
- периорбитальный отек;
- эритема на лице, шее, зоне декольте;
- папулезные, буллезные, петехиальные высыпания;
- телеангиэктазии;
- очаги пигментации и депигментации, гиперкератоза;
- сквамозный эритематозный дерматит на тыльной поверхности кистей, в большей степени —

над пястно-фаланговими и проксимальными фаланговыми суставами (симптом Готтрона);

- горизонтальные линии на латеральной и ладонной поверхности пальцев и кистей (руки механика);
- подкожные кальцинаты;
- фоточувствительность.

ВОЛЧАНОЧНОПОДОБНЫЙ СИНДРОМ

Ассоциирован с лимфомой Ходжкина, множественной миеломой, опухолями легкого, ободочной кишки, молочной железы, яичника, яичка. Синдром Рейно и серозит чаще диагностируют при аденокарциноме яичника. Клинические проявления включают плеврит, пневмонит, перикардит, полиартрит, могут выявляться антинуклеарные антитела. Волчаночноподобный синдром отличается устойчивостью суставно-мышечного синдрома к лечению кортикостероидами и цитостатиками, относительной редкостью висцеропатии, тенденцией к тромбоцитозу и лейкоцитозу, гипохромным характером анемии, положительными тестами на антинуклеарные антитела.

СИНДРОМ ШЕГРЕНА

Ассоциирован с лимфопрлиферативными заболеваниями (риск развития неходжкинской лимфомы в 44 раза выше). Период между диагностированием синдрома Шегрена и развитием неходжкинской лимфомы — от 4 до 12 лет. Характеризуется лимфоплазмноклеточной инфильтрацией экзокринных желез, преимущественно слюнных и слезных, с последующей их деструкцией. В сыворотке крови определяется повышение уровня моноклональных иммуно- и криоглобулинов.

АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ СПОНДИЛОАРТРИТ

ПНС может возникать у лиц пожилого возраста, независимо от пола, в то время как болезнь Бехтерева развивается преимущественно у людей молодого возраста. Для этой формы паранеопластической артропатии характерно асимметричное поражение тазобедренных суставов. При карциноме пищевода и болезни Ходжкина может развиваться ризомелическая форма анкилозирующего спондилоартрита. Наряду с суставным синдромом у больных злокачественными опухолями возможно поражение мягких околоуставных тканей и связочного аппарата — синдром пальмарного фасцита (чаще при раке яичника), рецидивирующий и мигрирующий тендовагинит.

РЕВМАТИЧЕСКАЯ ПОЛИМИАЛГИЯ

Указанную патологию отмечают исключительно у лиц пожилого и старческого возраста, поэтому, прежде чем трактовать ревматическую полимиалгию как самостоятельное заболевание, необходимо провести тщательный онкологический поиск.

Характеризуется болью в проксимальных отделах плечевого и тазового пояса, отсутствием пора-

жения суставов, лихорадкой, значительным повышением скорости оседания эритроцитов.

ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЧЕСКАЯ АРТРОПАТИЯ

Чаще отмечают при раке молочной железы, легкого и почки. Основные клинические проявления — мышечная боль и слабость, оссалгия, анорексия, аритмия, полиурия, быстрая утомляемость, сонливость. Необходимо отметить, что у 20% больных гиперкальциемия протекает бессимптомно.

УЗЛОВАТАЯ ЭРИТЕМА

Характеризуется появлением на коже разгибательных поверхностей конечностей, чаще — в области голени, болезненных ярко-красных плотных узлов, сопровождается повышением температуры тела и полиартралгией. Обычно через 2–3 нед узлы бесследно исчезают, но возможно рецидивирующее течение.

ПАННИКУЛИТ (СИНДРОМ ВЕБЕРА — КРИСЧЕНА)

Опухольассоциированный панникулит отмечают в 5–10% случаев рака поджелудочной железы. Характеризуется системным рецидивирующим воспалением кожи и подкожной жировой клетчатки, что проявляется острым развитием болезненных, образованием умеренно плотных узелков диаметром 0,5–5 см и больше. Заболевание может протекать с повышением температуры тела до субфебрильных или фебрильных цифр, полиартралгией, наличием лейкоцитоза, эозинофилии, повышением скорости оседания эритроцитов в периферической крови. Чаще поражаются конечности. В течение нескольких недель уплотнения спонтанно исчезают и через некоторое время рецидивируют.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дворецкий Л.И. (2003) Паранеопластические синдромы. *Silvium medicum*, 3(3): 46–49.
2. Деревянкин Ю.С., Терещенко Ю.А. (2003) Паранеопластические синдромы. ИПЦ КаСС, 48 с.
3. Йегер Л. (ред.) (1986) Клиническая иммунология и аллергология. Медицина, Москва. В 3 т.
4. Мазуров В.И. (ред.) (2001) Клиническая ревматология: Руководство для практикующих врачей. Фолиант, Санкт-Петербург, 416 с.
5. Лазовскис И.Р. (1981) Справочник клинических симптомов и синдромов. Медицина, Москва, 512 с.
6. Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.) (2004) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Зовнішторгвидав України, Київ, 156 с.
7. Marmur R., Kagen L. (2002) Cancer-associated neuromusculoskeletal syndromes. Recognizing the rheumatic-neoplastic connection. *Postgraduate medicine*, 111(4): 95–98, 101–102.
8. Valeriano J. (1974) Malignancy and rheumatic disease. *Cancer Control*, 4: 236–244.
9. Hamidou M.A., Derenne S., Audrain M.A.P. et al. (2000) Prevalence of rheumatic manifestations and antineutrophil cytoplasmic antibodies in haematological malignancies. A prospective study. *Rheumatology*, 39: 417–420.
10. Chambers S., Isenberg D. (2005) Malignancy and Rheumatic Disease — A Real Association? *J. Rheumatology*, 32(10): 1866–1867.

11. Abu-Shakra M., Buskila D., Ehrenfeld M. et al. (2001) Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann. Rheum. Dis.*, 60: 433–441.

ПАРАНЕОПЛАСТИЧНІ СИНДРОМИ В РЕВМАТОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Г.О. Проценко

Резюме. У статті представлені особливості проявів паранеопластичних синдромів у ревматології. Висунуто кілька гіпотез щодо патогенезу паранеопластичних синдромів. Представлено класифікацію паранеопластичного синдрому та клінічні форми, які найчастіше наявні у практиці лікаря-ревматолога.

Ключові слова: паранеопластичні синдроми, системні аутоімунні захворювання, пухлинні захворювання, ревматичні хвороби.

PARANEOPLASTIC SYNDROMES IN RHEUMATOLOGICAL PRACTICE

G.A. Protsenko

Summary. The article presents the peculiarities of paraneoplastic syndromes in rheumatology. It puts forward several hypotheses on the pathogenesis of paraneoplastic syndromes. The classification of paraneoplastic syndrome and clinical forms that are most frequently encountered in practice of a doctor-rheumatologist is represented.

Key words: paraneoplastic syndromes, systemic autoimmune diseases, neoplastic diseases, rheumatological diseases.

Адреса для листування:

Проценко Галина Олександрівна
E-mail: g_protsenko@yahoo.com

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Препарат от подагры снижает риск развития сердечно-сосудистых событий

Подготовила Анна Антонюк

Колхицин, средство, влияющее на обмен мочевой кислоты и являющееся эффективным при подагре, также может снизить риск сердечно-сосудистых событий и смерти от всех причин. К такому выводу пришли ученые Гарвардской медицинской школы (Harvard Medical School), США, опубликовав результаты исследования в «Annals of the Rheumatic Diseases». Они выявили, что лица, применяющие этот препарат, имели меньшую вероятность указанных событий по сравнению с теми, кто не принимал колхицин.

Исследование ученых было ретроспективным и включало анализ данных базы Medicare claims за период 2006–2011 гг. В его ходе эксперты хотели проверить гипотезу профилактической эффективности колхицина в отношении сердечно-сосудистого риска у пациентов с подагрой, которые из-за своего ревматического недуга подвержены более высокому риску развития атеросклероза. Основой для работы специалистов послужили результаты предыдущего исследования применения препарата для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий.

Ученые сравнили данные 501 пациента с подагрой, которые впервые проходили лечение колхицином, с таковыми 501 пациента, не применяющих этот препарат. В среднем за состоянием участника исследования наблюдали в течение 16,5 мес. К первичным сердечно-сосудистым событиям относили инфаркт миокарда, инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Ко вторичным — наличие какого-либо первичного события в комбинации

с реваскуляризационной процедурой или смерти от любых причин.

Специалисты сообщили о 28 первичных сердечно-сосудистых событиях у лиц, применявших колхицин, и 82 — у тех, кто не принимал этот препарат, с уровнем заболеваемости 35,6 и 81,8 на 1000 человеко-лет соответственно. После проведения коррекции результатов с учетом возраста, пола, расовой принадлежности, семейной истории сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии, сахарного диабета, фактора применения статинов, ацетилсалициловой кислоты, антигипертензивных, нестероидных противовоспалительных препаратов и селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, таблетированных форм глюкокортикоидов, аллопуринола, а также фактора курения, индекса массы тела, наличия хронической болезни почек и терминальной стадии болезни почек они установили, что риск развития первичного сердечно-сосудистого события у пациентов, применяющих колхицин, на 49% ниже, чем у тех, кто его не принимал. При этом смертность от всех причин у первых была ниже на 73%.

Тем не менее специалисты настаивают на подтверждении результатов путем проведения рандомизированных контролируемых исследований, поскольку ученые, прежде всего, поставили цель проверить гипотезу о профилактическом потенциале колхицина в отношении сердечно-сосудистых событий.

Kelly J.C. (2016) Gout: colchicine linked to reduced CV risk. *Medscape Medical News*, January 22 (http://www.medscape.com/viewarticle/857640#vp_1).

Solomon D.H., Liu C.C., Kuo I.H. et al. (2015) Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann. Rheum. Dis.*, November 18 [Epub ahead of print].