



РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЕ «МАСКИ» ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИХ СИНДРОМОВ

Хидченко С.В.,

кандидат медицинских наук доцент

Резюме

Паранеопластические синдромы (ПНС) – это клинико-лабораторные проявления, обусловленные не локальным ростом первичной или метастатической опухоли, а неспецифическими реакциями со стороны различных органов и систем или эктопической продукцией опухолью биологически активных веществ. Термин «паранеопластические синдромы» впервые применили в 1948 г.

Знание ПНС важно для врачей всех специальностей, поскольку опухоли различных локализаций на определенных этапах до появления местной симптоматики могут проявляться неспецифическими признаками, ошибочно трактуемыми как самостоятельные заболевания кожи, суставов, почек и т.д. С одной стороны это может вести к неоправданной терапии, а с другой – к задержке онкологического поиска и запоздалому распознаванию опухоли.

Ключевые слова: паранеопластические синдромы, злокачественные опухоли, дифференциальный диагноз

Введение

При всем разнообразии характера и выраженности клинико-лабораторных проявлений, хронологии возникновения, дальнейшего течения имеются некоторые общие признаки и закономерности ПНС:

- патогенетические механизмы;
- развитие только при злокачественных опухолях;
- неспецифичность клинико-лабораторных проявлений;
- отсутствие параллелизма с местными симптомами опухоли;
- возможность возникновения до развития локальной симптоматики опухоли;
- резистентность к проводимой терапии;
- исчезновение после радикального лечения опухоли и повторное появление после рецидива.

В патогенезе развития ПНС имеют значение реакции иммунной системы в ответ на наличие опухолевого, иммунологически чужеродного антигена. Именно такой механизм имеет место при развитии на фоне некоторых опухолей клинической симптоматики дерматомиозита, ревматоидного артрита, аутоиммунной гемолитической анемии и других системных проявлений. Другой патогенетический механизм ПНС – эктопическая продукция опухолевыми клетками биологически активных веществ (гормоны, интерлейкины и др.), формирующих те или иные проявления (синдром Кушинга, лихорадка, эритроцитоз и др.) [1,2,3].

Особенностью ПНС является тот факт, что они возникают лишь при злокачественных опухолях. Строгой специфичности клинико-лабораторных проявлений ПНС при определенных опухолях не существует. Кроме того, многие клинико-лабораторные признаки, рассматриваемые в рамках ПНС, встречаются при неопухолевых заболеваниях (гипертрофическая остеоартропатия при нагноительных заболеваниях легких, узловатая эритема при саркоидозе и т. д.) или как самостоятельные заболевания и синдромы (аутоиммунная гемолитическая анемия, синдром Кушинга и др.). 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, тромбофлебиты) предшествуют местным проявлениям опухолевого роста и трактуются как самостоятельные заболевания или синдромы, служащие поводом для назначения соответствующего лечения. Следует подчеркнуть, что в большинстве случаев ПНС резистентны к лечению и склонны к рецидивированию. ПНС могут протекать легко или 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 [1,4].

Классификация ПНС

Наиболее рациональна и оправдана группировка всех ПНС, основанная на ведущих клинико-лабораторных признаках, отражающих поражение соответствующих органов и систем.

Варианты ПНС с учетом органно-системного принципа:

- эндокринопатии;
- кожные;
- гематологические;
- желудочно-кишечные;
- нефрологические;
- костно-суставно-мышечные;
- неврологические;
- прочие.

В практике ревматологов наиболее часто встречаются кожные, гематологические, костно-суставные и прочие синдромы, о некоторых из них хотелось бы рассказать в данной статье.

Врачи ревматологи занимаются диагностикой и лечением такого кожного синдрома как **узловатая эритема**. Данный синдром относится к глубоким васкулитам кожи и характеризуется появлением на коже голени болезненных ярко-красных плотных узлов. Нередко отмечаются повышение температуры, боли в суставах. Через 2-3 недели узлы обычно бесследно исчезают. Возможно рецидивирующее течение. Узловатая эритема может возникать при стрептококковых и других инфекциях, туберкулезе, саркоидозе, беременности, приеме некоторых лекарственных препаратов и чаще встречается у лиц молодого возраста. Настороженность у врача должна появиться при диагностике эритемы у лиц пожилого возраста, при ее рецидивирующем характере, при отсутствии видимых причин для ее возникновения и отсутствии эффекта от проводимого лечения.

Панникулит Вебера-Крисчена представляет собой неспецифическое очаговое воспаление подкожной жировой клетчатки и характеризуется наличием подкожных узлов, локализующихся чаще на конечностях. Кожа над ними гиперемирована, иногда узлы некротизируются с образованием язв, которые в дальнейшем рубцуются. В течение нескольких месяцев узлы могут спонтанно исчезать, а затем вновь появляться. Считается, что у 5-10% больных панникулитом имеет место опухолевое заболевание [3].

Среди **изменений кроветворной ткани и системы гемостаза**, сопровождающихся соответствующими клиническими проявлениями, у больных злокачественными опухолями «некроветворной» локализации наиболее часто встречаются следующие: анемии, тромбоцитопении, эритроцитоз, тромбоцитоз, эозинофилия, гиперкоагуляционный синдром (ДВС-синдром), гиперлейкоцитоз, плазмоцитоз костного мозга, лимфаденопатия.

В практике врача ревматолога часто встречается **анемия** хронического воспаления (заболевания) (АХЗ), сопровождающая любое длительно текущее хроническое воспалительное заболевание (например, ревматоидный артрит). Однако и самым частым «лабораторным спутником» злокачественных опухолей также является анемия, по механизму возникновения схожая с АХЗ, что дает основание во многих случаях при анемии заподозрить наличие опухолевого процесса и проводить онкологический поиск. Однако, следует напомнить, что анемии при опухолевых заболеваниях могут быть обусловлены различными патогенетическими механизмами. Так, при опухолях желудка и кишечника развивается железodefицитная анемия вследствие хронических кровопотерь; при раке фундального отдела желудка анемия может быть связана с дефицитом витамина В12, а при метастазах в костный мозг она возникает вследствие костномозговой недостаточности. Среди паранеопластических анемий чаще встречаются гемолитические анемии, в частности аутоиммунные и так называемые микроангиопатические. Аутоиммунные гемолитические анемии наиболее часто развиваются при лимфопролиферативных заболеваниях (лимфогранулематоз, хронический лимфолейкоз), но могут быть и при других опухолях (рак желудка, легкого, яичников и др.). Микроангиопатические гемолитические анемии обусловлены механическим разрушением эритроцитов в самой опухолевой ткани или нитями фибрина в микрососудах при развитии ДВС-синдрома. Кроме того, паранеопластические анемии могут быть связаны с перераспределением железа в клетки системы макрофагов, как это имеет место при анемиях на фоне активного воспалительного процесса инфекционного и неинфекционного происхождения (анемии хронических заболеваний).

Количественные **изменения тромбоцитарного ростка** при злокачественных опухолях встречаются в виде тромбоцитопении и тромбоцитоза. Тромбоцитопении носят, как правило, иммунный характер или являются следствием потребления тромбоцитов при ДВС-синдроме на фоне опухолей различной локализации (поджелудочная и предстательная железа, рак желудка). Тромбоцитопении могут быть выраженными и сопровождаться геморрагическим синдромом. Более типичным гематологическим ПНС считается тромбоцитоз (количество тромбоцитов в крови выше $450 \times 10^9/\text{л}$). Тромбоцитоз обнаруживается у 48% больных мезотелиомой и у 24% больных бронхогенным раком. Количество тромбоцитов может повышаться также и при опухолях другой локализации (желудок, кишечник). Тромбоцитоз представляет собой фактор риска развития тромботических осложнений у больных злокачественными опухолями. В то же время возможны геморрагические осложнения, несмотря на значительное повышение количества тромбоцитов, поскольку они функционально неполноценны. Ревматологи часто встречаются как с тромбоцитопениями (системные заболевания соединительной ткани (системная красная волчанка (СКВ), антифосфолипидный синдром. Тромбоцитоз может также являться следствием хронического воспалительного процесса (ревматоидный артрит).

Эозинофилия, которая является одним из диагностических критериев ANCA-ассоциированного системного васкулита (эозинофильного гранулематоза с полиангиитом) наблюдается у трети больных бронхогенным раком, может также встречаться при опухолях другой локализации. Вероятно, под влиянием опухолевых антигенов, так же, как и при воздействии гельминтных и лекарственных антигенов, возникает активация эозинопоэза, укорачивается время их созревания и увеличивается длительность рециркуляции эозинофилов в крови.

Одним из ПНС у онкологических больных является **нарушение гемостаза** со склонностью к гиперкоагуляции и развитием тромботических осложнений. Наиболее часто при опухолях возникают тромбозы глубоких вен, известные с середины прошлого века. По некоторым данным, приблизительно у трети больных раком тела и хвоста поджелудочной железы при аутопсии обнаруживались **флеботромбозы**. Паранеопластические флеботромбозы отличаются мигрирующим характером, рецидивирующим течением, устойчивостью к антикоагулянтной терапии, нередко сопровождаются развитием легочных эмболий. Подобная клиническая ситуация должна служить поводом к проведению онкологического поиска. В случаях своевременного радикального удаления опухоли возможно стойкое излечение от рецидивирующих тромбозов. В основе тромботических процессов при опухолевых заболеваниях лежат тромбоцитоз, а также продукция опухолью фибринопептида А (маркер опухоли), количество которого может быть пропорционально размеру опухоли. Активация системы гемостаза у онкологических больных реализуется по внешнему механизму свертывания, т. е. путем воздействия тканевого тромбопластина на факторы VII и X. Многие опухолевые клетки продуцируют большое количество тканевого тромбопластина, а также особого «ракового прокоагулянта», которые способны активировать VII и X факторы. У многих онкологических больных отмечается значительное повышение содержания в плазме тканевого тромбопластина и активированного VII фактора. Необходимо тщательное обследование при появлении или учащении тромбозов, особенно при наличии других проявлений, которые могут носить паранеопластический характер (лихорадка, артралгии и др.). В данном случае необходимо проводить дифференциальную диагностику с антифосфолипидным синдромом, также сопровождающимся тромбозами.

В качестве ПНС у онкологических больных может возникать **геморрагический васкулит** с типичными клиническими проявлениями (симметричные геморрагические высыпания, приподнимающиеся над кожей, не исчезающие при надавливании, и т.д.). Данный синдром довольно часто встречается в практике ревматолога. Безусловно, у лиц пожилого возраста необходимо проводить онкопоиск.

Наиболее распространенными в практике ревматолога являются костно-суставно-мышечные проявления ПНС. Часто они полностью имитируют те или иные ревматологические заболевания.

Паранеопластические артриты обычно развиваются у пациентов в возрасте старше 65 лет. У 80% женщин с этим синдромом диагностируют рак

молочной железы. Ревматоидноподобный артрит ассоциируется с лимфопролиферативными процессами (лимфома, множественная миелома, 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 лейкомической инфильтрации синовиальной оболочки, геморрагий в сустав или периартикулярные ткани [5,7].

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, системный склероз, 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 [1,5].

Псевдосклеродермический ПНС чаще развивается при раке легкого, яичника, молочной железы и клинически может проявляться тремя вариантами. Первый вариант характеризуется преимущественным поражением периартикулярных 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 типичного системного склероза у больных злокачественными опухолями. При исключении псевдосклеродермического ПНС и системного склероза опухолевого генеза следует учитывать немотивированное похудание, ухудшение общего состояния, резкое нарастание слабости, повышение температуры тела, наруше-

ние 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 системного склероза (СС), и быстрое прогрессирование заболевания.

У пациентов с СС высока вероятность развития в будущем рака легкого – 5%; кожи – 4%; печени – 3%; гемобластома – 2%; рака молочной железы и яичника.

Выделяют две основные клинические формы СС – 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, поражения желудочно-кишечного тракта, почек и миокарда; расширение и редукция капилляров; антитела к топоизомеразе-1 (Scl-70) и РНК-полимеразам. Установлена корреляция между наличием системной склеродермии и развитием злокачественной опухоли.

Одним из типичных ревматологических ПНС является **дерматополимиозит (или полимиозит)**. 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. Группа 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-фаланговыми и проксимальными фаланговыми суставами (симптом Гот-

трона); горизонтальные линии на латеральной и ладонной поверхности пальцев и кистей (руки механика); подкожные кальцинаты; фоточувствительность [7,8,9].

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 лимфопролиферативными 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 данная болезнь 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 поражения суставов, лихорадкой, значительным повышением острофазовых показателей в лабораторных исследованиях (скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивный белок). Одним из критериев ревматической полимиалгии является быстрый эффект от назначения небольших доз глюкокортикостероидов (ГКС) (16-20 мг в сутки) [9,10].

Среди прочих проявлений ПНС **лихорадка** встречается у многих пациентов с раком. Причины лихорадки чаще всего инфекции, опухоль, лекарственные причины, реакция продуктов крови и аутоиммунные заболевания. В 30% случаев причиной лихорадкой у раковых больных является непосредственно опухоль, в большинстве же случаев лихорадка обусловлена инфек-

цией. Основным дифференциальным признаком – это уровень нейтрофилов. У лиц с нейтропенией большая вероятность инфекции, у лиц с нормальным количеством нейтрофилов – чаще всего другие причины. Лишь у 20% с лихорадкой и нормальным количеством нейтрофилов причиной лихорадки является инфекция.

При отсутствии инфекции считается, что опухоль продуцирует цитокины, которые и повышают температуру. Лихорадка чаще всего встречается при почечной карциноме (лихорадка встречается у половины больных с этой опухолью). У 1/3 больных с гепатомой развивается лихорадка. Лихорадка Пель-Эбштейна встречается при болезни Ходжкина и является важным прогностическим признаком. Также она может быть при неходжкинских лимфомах. Острый лейкоз, остеосаркома, миксома предсердия, феохромоцитомы, опухоли гипоталамуса редко связаны с развитием лихорадки. В последние 20 лет хорошо описаны эндогенные пирогены. Главным из них является ИЛ 1. Он выделяется при болезни Ходжкина. ИЛ 1 также увеличивает количество нейтрофилов и кортизола и связан с острой фазой ответа. ФНО также вызывает лихорадку, но действует на другие рецепторы, чем ИЛ 1. Также лихорадку вызывают ИЛ 6 и интерферон. Основная задача лечения лихорадки – это лечение инфекции. У пациентов с нейтропенией лихорадка сама по себе опасна для жизни. Если инфекция исключена, то основная терапия – это НПВС. Они уменьшают температуру путём ингибирования ЦОГ, уменьшения синтеза ПГЕ2. Некоторые исследователи используют пробу с НПВС для выяснения причины лихорадки. Если температура снижается после приёма напроксена и индометацина, то лихорадка скорее всего связана с опухолью. Также эффективны кортикостероиды, которые ингибируют ПГЕ2 и блокируют транскрипцию мРНК, кодирующую продукцию пирогенных цитокинов [5,6].

Алгоритм обследования пациентов с подозрением на ПНС:

1 этап (скрининговое обследование) ОАК, БАК (о. белок, белковые фракции, ЩФ, билирубин, мочевины, креатинин, КФК, амилаза, глюкоза, ферритин); анализ кала на скрытую кровь, на яйца гельминтов, исследование per rectum, гормоны: Т4, АКТГ, эстрогены, ВИЧ-серология, R-графия ОГК.

2 этап (углубленное обследование) УЗИ ОБП и МТ, ФЭГДС, ректороманоскопия, колоноскопия, ирригография с барием, R-графия желудка с барием, бронхоскопия, цитология мокроты, диагностическая лапаротомия, биопсия, стерильная пункция, сканирование печени, R-графия костей, КТ и МРТ, маммография, трансректальное УЗИ исследование и секторальная биопсия предстательной железы, уровень ПСА в сыворотке крови и т.д.

Лечение

В большинстве случаев ПНС резистентны к лечению (ГКС, НПВС, антикоагулянты и др.) и склонны к рецидивированию. 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.

Внутренние болезни сегодня : сб. науч. тр., посвящ. 100-летию УО БГМУ

Литература

1. Дворецкий Л.И. Паранеопластические синдромы. *Consilium medicum*. 2003;3(3):46-49.
2. Деревянкин Ю.С., Терещенко Ю.А. Паранеопластические синдромы. ИПЦ КаСС, 2003:48 с.
3. Мазуров В.И. Клиническая ревматология: Рук-во для практикующих врачей. Фолиант, С-Пб,2001:416 с.
4. Лазовскис И.Р. Справочник клинических симптомов и синдромов. Медицина, Москва, 1981:512 с.
5. Коваленко В.М., Шуба Н.М. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Зовнішторгвидав України, Київ, 2004:156 с.
6. Marmur R, Kagen L. Cancer-associated neuromusculoskeletal syndromes. Recognizing the rheumatic-neoplastic connection. *Postgraduate medicine*. 2002;111(4):95-102.
7. Valeriano J. Malignancy and rheumatic disease. *Cancer Control*. 1974;4:236-244.
8. Hamidou MA, Derenne S, Audrain MAP et al. Prevalence of rheumatic manifestations and antineutrophil cytoplasmic antibodies in haematological malignancies. A prospective study. *Rheumatology*. 2000;39:417-420.
9. Chambers S, Isenberg D. Malignancy and Rheumatic Disease – A Real Association? *J. Rheumatology*. 2005;32(10):1866-1867.
10. Abu-Shakra M, Buskila D, Ehrenfeld M, et al. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. *Ann. Rheum. Dis*. 2001;60:433-441.