

*Хидченко С.В., Чиж К.А., Апанасович В.Г., Сиденко В.М.,
Тушина А.К.*

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ В ПРАКТИКЕ РЕВМАТОЛОГА

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Практическим врачам давно известно, что злокачественные опухоли не только вызывают местные симптомы (боль, кровотечение и др.), но и оказывают многочисленные неспецифические действия на организм независимо от характера, локализации и распространенности опухолевого процесса. Термин «паранеопластические синдромы» был введен относительно недавно, в 1948 г.

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.

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.).

Особенностью ПНС является тот факт, что они возникают лишь при злокачественных опухолях. Остается неясным механизм развития плеврального выпота и асцита у больных доброкачественной опухолью яичника (синдром Мэйгса).

Можно говорить о некоторой «привязанности» отдельных ПНС к опухолям определенной локализации и морфологического состава (гипертрофическая остеоартропатия при овсяноклеточном раке легкого, гиперкальциемия при миеломной болезни, черный акантоз при раке желудка и т. д.). Однако 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, узловая 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 заболева-

ния или синдромы, служащие поводом для назначения соответствующего лечения. Следует подчеркнуть, что в большинстве случаев ПНС резистентны к лечению (глюкокортикоиды, нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагулянты и др.) и склонны к рецидивированию (рецидивирующая узловатая эритема, мигрирующие тромбофлебиты). 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.

Классификация ПНС

Наиболее рациональная и оправданная - группировка всех ПНС, основанная на ведущих КЛ признаках, отражающих поражение соответствующих органов и систем.

Варианты ПНС с учетом органно-системного принципа:

1. эндокринопатии
2. кожные
3. гематологические
4. желудочно-кишечные
5. нефрологические
6. костно-суставно-мышечные
7. неврологические
8. прочие.

Наиболее часто в практике ревматолога встречаются костно-суставно-мышечные проявления ПНС.

Гипертрофическая остеоартропатия встречается 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 osteo-бластстимулирующих 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 суставов 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.

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 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 колен-

ные, 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 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 (СС) 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 системным склерозом (СС) и быстрое прогрессирование заболевания.

У пациентов с СС высока вероятность развития в будущем рака легкого — 5%; кожи — 4%; печени — 3%; гемобластоза — 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; ан-

титела к топоизомеразе-1 (Sc1-70) и РНК-полимеразам. Установлена корреляция между наличием СС 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 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 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 (АС). ПНС может возникать у лиц пожилого возраста, независимо от пола, в то время как АС 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 околосуставных тканей и связочного аппарата — синдром пальмарного фасциита (чаще при раке яичника), рецидивирующий и мигрирующий тендовагинит.

Ревматическая полимиалгия — патология, которую выявляют исключительно у лиц пожилого и старческого возраста, поэтому, прежде чем трактовать ревматическую полимиалгию как самостоятельное заболевание, необходимо провести тщательный онкологический поиск. Характеризуется болью в прок-

симальных отделах плечевого и тазового пояса, отсутствием поражения суставов, лихорадкой, значительным повышением скорости оседания эритроцитов.

Гиперкальциемическая артропатия чаще отмечается 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.

Таким образом, знание ПНС важно для ревматологов (равно как и для врачей всех специальностей), поскольку опухоли различных локализаций на определенных этапах до появления местной симптоматики могут проявляться неспецифическими признаками, ошибочно трактуемыми как самостоятельные заболевания. С одной стороны, это может вести к неоправданной терапии, а с другой – к задержке онкологического поиска и запоздалому распознаванию опухоли.

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.
3. Йегер Л. (ред.). Клиническая иммунология и аллергология. Медицина, Москва. 1986;В 3 т.
4. Мазуров В.И. Клиническая ревматология: Руковод. для практикующих врачей. Фолиант, Санкт-Петербург, 2001;416 с.
5. Лазовскис И.Р. Справочник клинических симптомов и синдромов. Медицина, Москва, 1981;512.
6. Коваленко В.М., Шуба Н.М. (2004) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Зовнішторгвидав України, Київ, 2004;156.
7. Marmur R., Kagen L. Cancer-associated neuromusculoskeletal syndromes. Recognizing the rheumatic-neoplastic connection. *Postgraduate medicine*, 2002;111(4):95–98:101–102.
8. Valeriano J. Malignancy and rheumatic disease. *Cancer Control*, 1974;4: 236–244.
9. Hamidou M.A., Derenne S., Audrain M.A.P. et al. Prevalence of rheumatic manifestations and antineutrophil cytoplasmic antibodies in haematological malignancies. A prospective study. *Rheumatology*, 2000;39: 417–420.
10. Chambers S., Isenberg D. Malignancy and Rheumatic Disease -A Real Association? *J. Rheumatology*, 2005;32(10):1866–1867.
11. 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.