

О.П. Борткевич, д.м.н., професор, Ю.В. Білявська, відділ некоронарогенних захворювань і клінічної ревматології ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

Ревматичні синдроми як коморбідний прояв онкологічної патології

Більш ніж 100 років тому було визначено, що онкологічна патологія може асоціюватися з цілим рядом симптомів ураження тих чи інших органів і систем, не пов'язаних із прямою інвазією чи компресією пухлини.

Уперше в 40-х роках минулого сторіччя паранеопластичний процес був виділений як окремий симптомокомплекс (Guichard A., Vignon G., 1949), проте детальні механізми його розвитку незрозумілі до цього часу. Найкраще описаними є випадки розвитку ендокринних паранеопластичних синдромів у результаті секреції пухлиною функціональних пептидів і гормонів, а також роль перехресної імунної реактивності між пухлиною та нормальними тканинами організму у випадку неврологічних паранеопластичних синдромів (Andras C. et al., 2006).

У цілому можна виділити кілька асоціативних зв'язків неопластичного процесу та ревматичних хвороб:

- симптоми і синдроми ураження опорно-рухового апарату можуть розвиватися у випадку наявності в організмі пухлини;

- ревматичні хвороби самі по собі асоціюються з підвищенням ризику малігнізації, урахувуючи присутність системного запалення та аутоімунних змін;

- прийом імуносупресивних препаратів, включаючи ті, що використовуються для базисної антиревматичної терапії, підвищує ризик виникнення раку.

Метою даного огляду є аналіз останніх даних літератури, присвячених ревматологічним синдромам як коморбідним проявам онкологічного процесу. Відмінною рисою паранеопластичних ревматологічних синдромів є те, що на відміну від більшості ревматичних хвороб, дебют яких припадає на молодий-середній вік, випадки вторинних проявів на фоні малігнізації найбільш характерні для осіб старшого віку з тривалим анамнезом хвороби, що закономірно потребує більш ретельного скринінгу даного контингенту пацієнтів (Chakravarty E., Genovese M.C., 2003).

Наразі основні паранеопластичні ревматологічні синдроми прийнято розділяти на декілька підгруп: артропатії, м'язові порушення, синдром васкуліту, склеродермія та склеродермоподібні синдроми та ін. (табл.).

Своєчасне виявлення паранеопластичного синдрому дозволяє у більш ранні

терміни виявляти первинну пухлину, лікування якої добре корелює з регресом більшості симптомів асоційованого з нею синдрому.

Карциноматозний поліартрит — серонегативний запальний артрит, клінічні прояви якого можуть передувати виявленню злоякісного новоутворення. Варто зауважити, що карциноматозний поліартрит не має будь-яких патогномонічних клінічних або рентгенологічних ознак. Серед особливостей даного виду артропатій слід виділити дебют у старшому/похилому віці, швидкий розвиток асиметричного оліго-, поліартикулярного варіанту суглобового синдрому, переважне ураження суглобів нижніх кінцівок, відсутність серологічних маркерів (зокрема, ревматоїдного фактора), помірні запальні зміни синовіальної рідини (Fam A.G., 2000). Часовий проміжок між дебютом карциноматозного артриту і виявленням новоутворення в більшості випадків становить менше одного року. Найчастіше карциноматозний артрит у жінок асоціюється з раком молочної залози, а у осіб чоловічої статі — з пухлинами легень. Симптоми артропатії добре відповідають на прийом нестероїдних протизапальних препаратів, низькі дози глюкокортикоїдів. Ступінь проявів добре корелює з регресом пухлини.

Гіпертрофічна артропатія. Клінічні прояви у цьому випадку варіюють від артралгії до типових симптомів дифузного артриту, при огляді виявляють типові зміни — деформацию дистальних фаланг за типом «барабаних паличок», при проведенні рентгенографії — періостоз та субперіостальний остеогенез уздовж довгої вісі кісток. У 90% випадків гіпертрофічна артропатія — це прояви паранеопластичного синдрому (переважно у випадку раку легень), рідше (до 10%) — прояви легеневого фіброзу, ендокордиту, дифузного токсичного зобу або запальних хвороб кишечника. Надзвичайно рідко гіпертрофічна остеоартропатія є ідіопатичним процесом, що носить назву пахідермоперіостоз. У основі патогенезу даного виду артропатії розглядається роль ендотеліального судинного фактора росту,

тромбоцитарний фактор росту, а також простагландин E2 (Silveira L.H. et al., 2000). Як і у випадку будь-якого іншого паранеопластичного процесу симптоми гіпертрофічної артропатії добре регресують на фоні успішної протиракової терапії. Серед потенційних патогенетичних терапевтичних засобів можливе використання бісфосфонатів, опіоїдних анагетиків, нестероїдних протизапальних засобів та паліативного локального опромінення.

Ремітуючий серонегативний симетричний синовіт з «м'яким» набряком (RS3PE-синдром) характеризується гострим початком процесу із залученням кистей і стоп з вираженим набряком зовнішньої поверхні (симптом «боксерських рукавичок»), підвищенням сироваткового рівня гострофазових реактантів, відсутністю ревматоїдного фактора та типових ерозивних змін на рентгенограмах. Частота виникнення малігнізації на фоні RS3PE-синдрому складає близько 54%, найчастіше процес маніфестує на фоні гематологічних онкологічних процесів й солідних пухлин (Yao Q. et al., 2010). Пацієнти з даною артропатією і фоном онкологічним процесом гірше відповідають на призначення глюкокортикоїдів, а тенденція до регресу симптоматики відмічена при лікуванні основного захворювання. Хоча доцільність проведення скринінгу на онкологічну патологію у даного контингенту пацієнтів ретельно не вивчалась, проте клінічно його важливість очевидна у хворих високого ризику, а також у тих, хто не відповідає на терапію, що проводиться.

Долонний фасціт та синдром поліартриту — стан, що характеризується швидко прогресуючим розвитком двобічних контрактур пальців, запальним фасцітом, фіброзом та симптомами запально-го поліартриту (Andras C. et al., 2006). Типовою рисою даного виду артропатії є передування маніфестації клінічної симптоматики виявленню пухлини. Найчастіше у осіб жіночої статі такий стан асоціюється з пухлиною яєчників, проте в літературі описані випадки виникнення на фоні раку ендометрію, пухлин шлунку, передміхурової залози, молочних залоз, а також онкогематологічної патології (лімфолейкоз та ходжкінські пухлини). Найчастіше гістологічно у даних пацієнтів виявляють аденокарциному, при цьому симптоми погано відповідають на призначення нестероїдних протизапальних препаратів, глюкокортикоїдів (Martorell E.A., 2004). Добрий регрес симптоматики відзначається переважно на фоні лікування основної онкологічної патології.

Паранеопластичний **склеродермічний синдром** найчастіше асоціюється з пухлинами органів дихання, шкіри, молочної залози та яєчників, причому, незважаючи на генез процесу, досить частим є виявлення типових аутоімунних маркерів — анти-топоізомеразних антитіл, що не свідчить на користь їх надзвичайної специфічності (Bernatsky S. et al., 2006). У свою чергу паранеопластичний **синдром Рейно** не має типових патогномонічних клінічних, капіляроскопічних та будь-яких інших ознак. Серед тригерів процесу розглядають кріоглобулінемію, індукований імунними комплексами вазоспазм, гіперкоагуляцію та васкуліт (Andras C. et al., 2006) Ретельного



онкоскринінгу і моніторингу потребують пацієнти з пізньою маніфестацією симптомів, асиметричними проявами синдрому Рейно. Серед асоційованих із паранеопластичним синдромом Рейно станів описані пухлини шлунково-кишкового тракту (ШКТ), легень, карцинома урогенітальної системи.

Серед усього переліку **запальних міопатій** з малігнізацією найчастіше асоціюються дерматомиозит (ДМ) та поліміозит (ПМ). Ретельний аналіз національних баз даних продемонстрував, що частота асоціації онкологічної патології у хворих на ПМ становить 15%, а на ДМ — 30% відповідно. При цьому у більшості випадків виявлення пухлини можливе у часовому терміні до одного року (Hill C.L. et al., 2001). Клінічно ДМ проявляється у виникненні поліморфних специфічних змін шкіри (геліотропна висипка на верхніх повіках, еритематозний висип на обличчі, шиї та спині, передній грудний клітці та плечовому поясі; папули Готтрона та ділянки лущення шкіри), що часто передують маніфестації симптомів слабкості м'язів проксимальних відділів кінцівок. Відмінною рисою паранеопластичного ДМ є порівняно більш виражені симптоми ураження шкіри та більш часте залучення у патологічний процес діафрагми. Серед типових лабораторних змін характерне підвищення рівня креатинфосфокінази, трансаміназ, альдолази сироватки крові. Під час електроміографічного обстеження фіксують спонтанну активність із фібриляціями та інші більш специфічні типові зміни. У випадку проведення біопсії м'яза характерним є периваскулярна запальна інфільтрація Т- та В-лімфоцитами, а також перифасцикулярна атрофія м'язових фібрил. Перситування ризику малігнізації у пацієнтів з ДМ може сягати п'яти років. Найчастіше у даного контингенту хворих виявляють пухлини яєчників, легенів, ШКТ (шлунок, жовчний міхур, підшлункова залоза, колоректальний рак) та неходжкінські лімфоми. Пацієнтами високого ризику є особи літнього віку, чоловічої статі, зі швидким прогресуванням симптомів ураження шкіри та м'язів, явищами некротичних змін шкіри та навколонігтьової еритеми. За даними Rozelle A. та співав. (2008), високий ризик малігнізації є характерною особливістю і хворих з антисинтетазним синдромом, що імунологічно характеризується присутністю антитіл до антигістидил-тРНК-синтетази (Jo-1), а клінічно проявляється артралгіями/артритом, симптомами синдрому Рейно, інтерстиціальним ураженням легень та характерним ураженням шкіри за типом «руки механіка». Проте іншими дослідниками було встановлено, що саме відсутність міозитспецифічних та міозитасоційованих антитіл, зокрема анти-Jo-1, анти-PM-Scl, анти-U1-RNP, анти-U3-RNP, анти-Ku антитіл корелює з підвищенням ризику фонові онкологічної патології (Chino H. et al., 2007). У той же час позитивні результати виявлення

Таблиця. Основні паранеопластичні ревматологічні синдроми

Артропатії	Карциноматозний поліартрит Гіпертрофічна остеоартропатія Ремітуючий серонегативний симетричний синовіт з «м'яким» набряком (RS3PE-синдром) Долонний фасціт та поліартрит Подагра Ревматоїдоподібні синдроми Мультицентричний ретикулогістіцитоз Панікуліт-артрит
М'язові порушення	Запальні міопатії Міастенічний синдром Ламберта-Ітона
Синдром васкуліту	Васкуліт Лейкоцитокластичний васкуліт із дебютом після 50 років Атипова ревматична поліміалгія
Склеродермія / склеродермоподібні синдроми	Системна склеродермія Еозинофільний фасціт
Інші	Еритромелалгія Хронічний регіональний больовий синдром Антифосфоліпідний синдром Рецидивуючий поліхондрит

аутоантитіл, направлених проти N-термінального фрагменту Mi-2 β , зокрема підтипу анти-155/140-антитіла, мають високу чутливість та специфічність щодо супутньої онкологічної патології (Hengstman G.J. et al., 2006). Основою терапевтичної стратегії ДМ є призначення високих доз глюкокортикоїдів, проте у випадку паранеопластичного ДМ необхідним є призначення додаткової імунотерапевтичної терапії. У більшості випадків успішне лікування пухлини приводить до суттєвого регресу коморбідної ревматологічної симптоматики, хоча близько третини пацієнтів мають залишкові рухові порушення.

Паранеопластичний панікуліт характеризується підгострим розвитком запалення підшкірної жирової тканини, що в подальшому призводить до її некротичних змін. У основі патогенезу лежить локальна активація трипсину та ліпази, а також вплив вільних жирних кислот. Окрім того, у процес залучаються численні фіброгенні фактори росту й цитокіни. Супутні артралгії й симптоми артриту носять вторинний характер і пов'язані з некротичними змінами періартикулярної жирової тканини (Dahl P.R. et al., 1995). Найчастіше фоновим станом для розвитку зазначеної симптоматики є аденокарцинома підшлункової залози.

Паранеопластичний синдром васкуліту може передувати, виникати паралельно або розвиватися після факту виявлення пухлини, асоціюючись найчастіше з онкологічною патологією крові. Незважаючи на значну різноманітність клінічних варіантів паранеопластичного васкуліту (лейкоцитокластичний васкуліт, вузликівий періартеріїт, синдром Чарга-Стросса, мікроскопічний поліангіт, гранулематоз Вегенера), найчастіше у випадку асоційованого з пухлиною стану виникає лейкоцитокластичний васкуліт та вузликівий періартеріїт, у 45 та 37% відповідно (Fain O. et al., 2007). Крім того, автори цього дослідження звертають увагу на те, що ретельний онкоскринінг слід проводити тим пацієнтам, у яких стандартна терапія не є ефективною, а перебіг захворювання є неконтрольованим. Так, клінічно лейкоцитокластичний васкуліт проявляється пурпурою, що пальпується, ціанозом та виразкуванням шкіри, локалізуючись переважно на нижніх кінцівках, найчастіше пальцях. Серед суб'єктивних скарг хворі відмічають відчуття жару, зуду та виразного болювого синдрому на ділянках ураженої шкіри (Chen K.R., Carlson J.A., 2008). Із загально-конституціональних симптомів характерні слабкість, лихоманка, рідше симптоми ураження ШКТ і нирок, полінейропатії. У основі патогенезу лейкоцитокластичного васкуліту — циркуляція антитіл, асоційованих із пухлиною. Останні, призводячи до депонування в просвіті маленьких судин імунних комплексів, активують фіксацію комплементу і локального запалення. Під час патогістологічного дослідження шкіри виявляють зони фібриноідного некрозу, ендотеліального набряку, зони скупчення лейкоцитокластів (Gurta S. et al., 2009). Як і для більшості інших станів лікування фонові онкологічної патології у випадку паранеопластичного процесу асоціюється з регресом симптоматики, проте у якості патогенетичних засобів за умови помірного ступеня виразності клінічної симптоматики лейкоцитокластичного васкуліту розглядають можливість призначення дапсону (25-50 мг/добу), колхіцину (0,5 мг 2-3 добу) та глюкокортикоїдів (1,0-1,5 мг/кг/добу), а у резистентних випадках — метотрексату (5-20 мг/тиж), азатиоприну (0,5-2,5 мг/кг/добу) та в/в інфузій імуноглобуліну (400-100 мг/добу до сумарної дози 2-3 г).

Пацієнти з класичними типовими проявами ревматичної поліміалгії (РПМ) не є контингентом хворих із підвищеним ризиком малігнізації. Проте пацієнти з симптомами РПМ-подібного синдрому потребують проведення ретельного онкопошуку з фокусуванням уваги на опорно-руховому апараті, кишечнику, нирках та ризику мієломної хвороби (Keith M.P., Gilliland W.R., 2006; Anton E., 2007). Клінічно даний синдром має атипичний перебіг патологічного процесу, характерними рисами якого є: а) вік старше 50 років; б) обмеження процесу лише однією традиційною зоною ураження; в) додатково больовий суглобовий синдром; г) рівні ШОЕ <40 мм/год або >100 мм/год; г) відсутність відповіді на призначення 10 мг/добу преднізолону.

Рецидивуючий поліхондрит — хронічний запальний процес, що характеризується епізодами розвитку запалення у хрящовій тканині, включаючи ніс, вушні раковини, трахеобронхіальне дерево, а також суглоби. У основі патогенезу — формування аутоантитіл до колагену II типу. Паранеопластичні випадки рецидивуючого поліхондриту характерні для мієлодиспластичних синдромів (Cohen P.R., 2007).

Еритромелалгія — синдром, що характеризується нападами печучого болю, відчуття жару та еритемою кінцівок. У основі патогенезу — формування артеріовенозних шунтів. Із типових змін у загальному аналізі крові — лейкоцитоз, тромбоцитоз та/або підвищення рівня гемоглобіну. Найчастіше зазначений стан виникає на фоні мієлопроліферативних захворювань. Серед засобів терапії — симптоматичні охолоджуючі процедури та знеболювальні засоби, високоефективним є використання аспірину (Buggiani G. et al., 2010).

Серед метаболічних паранеопластичних синдромів слід зазначити такі.

- **Гіперурикемія та подагра**, виникнення яких у якості паранеопластичного синдрому описане для десимінованої карциноми та лімфопроліферативних порушень. При цьому ступінь виразності симптомів подагри корелює з поширеністю фонові онкологічної патології, залученням печінки та наявністю гіперкальціємії (Andras C. et al., 2006). Стан гіперурикемії є також характерним у випадку проведення цитостатичної терапії.

- **Рефлектрна цитостатична дистрофія (альгонеїродистрофія)** — стан, який найчастіше асоціюється з пухлинами легень, однак зустрічається і у випадку малігнізації у кишечнику, яєчниках, а також раку підшлункової залози та хронічному мієлолейкозі (Andras C. et al., 2006). За умови виключення в анамнезі пацієнта травми, інфаркта міокарду та гострого порушення мозкового кровообігу хворий має підлягати ретельному скринінгу на онкологічну патологію.

Таким чином, враховуючи зростання поширеності та захворюваності на онкологічну патологію, беручи до уваги збільшення тривалості життя цих пацієнтів, абсолютно закономірним є зростання частоти випадків паранеопластичних синдромів. Останні здатні суттєво впливати на перебіг захворювання і підходи до терапії фонові пухлини. Ураховуючи останні досягнення в діагностиці та медичному обслуговуванні, більша частина паранеопластичних синдромів детально описана із відносно стандартизованими підходами до ведення цього контингенту пацієнтів. Наведені дані доводять, що своєчасне виявлення паранеопластичного процесу дозволяє суттєво впливати на клінічний прогноз, починаючи з раннього виявлення пухлини, своєчасного призначення протипухлинної терапії, покращення якості життя та відповідно його віддаленого прогнозу.



Организаторы акции воспользовались опытом США — именно там впервые стали проходить подобные акции. По мнению американских психологов, выздоравливающая женщина чаще смотрит в зеркало и начинает пользоваться содержимым своей косметички. Это расценивается как один из значимых признаков того, что женщина с оптимизмом смотрит в будущее, а заболевание отступает.

В рамках акции активистки Всеукраинской общественной организации «Вместе против рака» позаботились о том, чтобы вселить оптимизм украинским женщинам, которые получают лечение по поводу РГЖ, обеспечив им встречу с профессиональными парикмахерами, визажистом и фотографом, а также посещение известных гостей.

— Когда 15 лет назад я услышала этот диагноз, тоже пережила шок, — прокомментировала руководитель общественной организации Лариса Лопата. — В ходе непростого лечения мне пришлось пересмотреть многие ценности — именно болезнь научила меня по-другому относиться к самой себе, любить не только других, но в первую очередь саму себя. И теперь я прилагаю усилия для того, чтобы другие женщины тоже смогли это почувствовать.

В хирургическом отделении Киевского онкологического центра подобное мероприятие проводится второй год подряд. Женщин, желающих воспользоваться услугами мастеров, как и раньше, оказалось немало — примерно каждая четвертая пациентка отделения заходила сделать себе макияж и новую прическу. В отделении проходят лечение около 60 женщин, подавляющее большинство из них — по поводу РГЖ. Как утверждает заведующий отделением Николай Аникусько, у большей части из них сегодня есть все шансы победить болезнь и вернуться к обычной жизни. По его словам, киевлянки более внимательны к своему здоровью, и у 75% женщин, получающих лечение в отделении, заболевание было выявлено на ранней стадии. Многим из участниц акции проведены органосохраняющие операции либо одновременно с мастэктомией осуществлялась реконструкция грудных желез.



В Черниговском и Полтавском областных онкологических диспансерах к активисткам из Киева присоединились представители местных общественных организаций.

«День губной помады» — это хороший повод женщинам переключить внимание с бытовых проблем на вопросы здоровья, поговорить о весне и о том, как важно в любой ситуации оставаться красивой. В г. Полтаве в рамках акции к активисткам присоединилась Народная артистка Украины Ольга Сумская. За чаем со сладостями, которым закон-

чился этот насыщенный день, артистка ответила на вопросы пациенток, поделилась своими секретами красоты.

В г. Львове в «День губной помады» гостьей онкологического диспансера стала известная писательница Оксана Думанская, которая рассказала о женщинах, сумевших



преодолеть трудности и достойно ответить на вызов судьбы. Оказывается, все героини повестей Оксаны Думанской — реальные люди, у которых есть чему поучиться.

Как рассказал главный врач Львовского онкологического центра Игорь Ковальчук, проблема раннего выявления РГЖ в регионе находится под особым контролем. Львовская область выиграла конкурс Всемирного банка на проект по скринингу РГЖ. Благодаря этому проекту для трех районов области будет закуплено самое современное диагностическое оборудование и отработана система скрининга, позволяющая выявлять заболевания груди на уровне амбулаторий и районных больниц с последующим оказанием необходимой медицинской помощи на базе специализированных учреждений. Проект стартует во втором полугодии текущего года, но уже сейчас во Львовской области уровень выявления РГЖ на ранних стадиях составляет около 70%.

Подготовила Катерина Котенко



Организаторы акции «День губной помады» считают, что, кроме моральной поддержки пациенток, своим проектом они также привлекают внимание к проблеме ранней диагностики РГЖ, напоминают каждой женщине, что весна — это время радоваться жизни, следить за своей красотой и здоровьем, проходя регулярные обследования. Ведь именно раннее выявление заболевания во многом предопределяет результаты лечения, позволяя женщине сохранить и жизнь, и привлекательность.