

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, м. Київ

## Ревматичні синдроми як коморбідний прояв онкологічної патології

**Більш ніж 100 років тому було визначено, що онкологічна патологія може асоціюватися з цілою низкою 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 як результату 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, урахувавши 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 цього 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 склеродерматоподібні 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 цього виду артропатії слід виділити дебют у старшому/похилому віці, швидкий розвиток асиметричного оліго-, поліартикулярного варіанта 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 артрити і виявленням новоутворення в більшості випадків становить менше одного року. Найчастіше карциноматозний артрит у жінок асоціюється з раком молочної залози, а в 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 артрити, при огляді виявляють типові зміни – деформацію дистальних фаланг за типом «барабаних паличок», при проведенні рентгенографії – періостоз та субперіостальний остеогенез уздовж довгої осі кісток. У 90% випадків гіпертрофічна артропатія – це прояви паранеопластичного синдрому (переважно у випадку раку легень), рідше (до 10%) – прояви легеневого фіброзу, ендокартиту, дифузного токсичного зобу або запальних хвороб кишечника. Надзвичайно рідко гіпертрофічна артропатія є ідіопатичним процесом, що носить назву «пахідермоперіостоз». У основі патогенезу цього 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 протипухлинної терапії. Серед потенційних патогенетичних терапевтичних засобів можливе використання бісфосфонатів, опіоїдних анальгетиків, 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 цією 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 цього 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 швидким прогресуючим розвитком двобічних контрактур пальців, запальним фасцітом, фіброзом та симптомами запального поліартриту (Andras C. et al., 2006). Типовою рисою цього виду артропатії є передування маніфестації клінічної симптоматики виявленню пухлини. Найчастіше в осіб жіночої статі такий стан асоціюється з пухлиною яєчників, проте в літературі описані випадки виникнення на фоні раку ендометрію, пухлин шлунка, передміхурової залози, молочної залози, а також онкогематологічної патології (лімфолейкоза та ходжкінські пухлини). Найчастіше гістологічно у цих 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 – антигопоізомеразних 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 криоглобулінемію, індукований імунними комплексами вазоспазм, гіперкоагуляцію та васкуліт (Andras C. et al., 2006). Ретельного онко-скринінгу і моніторингу потребують пацієнти з пізньою маніфестацією симптомів,



О.П. Борткевич



Ю.В. Білявська

асиметричними проявами синдрому Рейно. Серед асоційованих із паранеопластичним синдромом Рейно станів описані пухлини шлунково-кишкового тракту (ШКТ), легень, карцинома уrogenітальної 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, трансамінази, 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. Персистування ризику малігнізації у пацієнтів з ДМ може сягати п'яти років. Найчастіше у цього контингенту хворих виявляють пухлини яєчників, легень, 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 навколонітьової еритеми. За даними Rozelle A. та співавт. (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 міозит-асоційованих антитіл, зокрема анти-Jo-1, анти-PM-Scl, анти-U1-RNP, анти-U3-RNP, анти-Ku антитіл корелює з підвищенням ризику фонові онкологічної патології (Chinoy H. et al., 2007). У той же час позитивні результати виявлення аутоантитіл, направлених проти N-термінального фрагмента Mi-2β, зокрема підтипу

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 ретикулогістіоз 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 / склеродермато-подібні синдроми	Системна склеродермія Еозинофільний фасціт
Інші	Еритромелалгія Хронічний регіональний больовий синдром Антифосфоліпідний синдром Рецидивуючий поліхондрит



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 імуномодуючої 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. В основі патогенезу лежить локальна активація трипсину та ліпази, а також вплив вільних жирних кислот. Окрім того, у процес залучаються численні фібробластні 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 в пальцях. Серед суб'єктивних скарг хворі відмічають відчуття жару, свербіж та виразного больового 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. В основі патогенезу лейкоцитокластичного васкуліту – циркуляція антигів, 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 (Gupta S. et al., 2009). Як і для більшості інших станів лікування фонової 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 цей 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. В 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 пекучого болю, відчуття жару та еритемою кінцівок. В 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 фонової онкологічної патології, залученням печінки та наявністю гіперкальціємії (Andras C. et al., 2006). Стан гіперурикемії є також характерним у випадку проведення цитостатичної терапії.

• **Рефлекторна симпатична дистрофія (альгонеуродистрофія)** – 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, інфаркту міокарда 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 фонової пухлини. Враховуючи останні досягнення в діагностиці та менеджменті, більша частина паранеопластичних синдромів детально описана з 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.

Дата здійснення операції		Сума:		ТОВ „Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя”	
Платник:		Платник:		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Місце проживання:		Місце проживання:		МФО банку:	
Отримувач:		Отримувач:		3 8 4 1 9 7 8 5	
Код ЄДРПОУ:		Код ЄДРПОУ:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9	
Призначення та період платежу:		Призначення та період платежу:		Контролер:	
Платник:		Платник:		Касир:	
Дата здійснення операції		Дата здійснення операції		ТОВ „Тематичний проєкт „Здоров'я України 21 сторіччя”	
Сума:		Сума:		ФКВ „ПРИВАТБАНК”, розрахунковий центр	
Платник:		Платник:		МФО банку:	
Місце проживання:		Місце проживання:		3 8 4 1 9 7 8 5	
Отримувач:		Отримувач:		2 6 0 0 0 5 2 6 1 3 3 6 3 3 2 0 6 4 9	
Код ЄДРПОУ:		Код ЄДРПОУ:		Контролер:	
Призначення та період платежу:		Призначення та період платежу:		Касир:	
Платник:		Платник:			

## ПЕРЕДПЛАТА НА 2015 РІК!

Здоров'я України

### Шановні читачі!

Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» за Каталогом видань України на 2015 р. у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції за тел. (044) 521-86-98.

**Медична газета «Здоров'я України».**  
**Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»**

Передплатний індекс – 49561  
Періодичність виходу – 4 рази на рік  
Вартість передплати – 200,00 грн

**Для редакційної передплати на видання необхідно:**

- ◆ перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку;
- ◆ надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- ◆ вказати адресу доставки примірників.

**Наші реквізити:**

р/р 26000052613363 ФКВ «Приватбанк», розрахунковий центр, МФО 320649, код ЄДРПОУ 38419785

**Наша адреса:** Медична газета «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.

**Телефон відділу передплати (044) 521-86-98.**

**E-mail: podpiska@health-ua.com**