

М.Н. Старовойтова, Н.Г. Гусева, О.В. Десинова

Учреждение Российской академии медицинских наук
Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

СИСТЕМНАЯ СКЛЕРОДЕРМИЯ В СОЧЕТАНИИ С НЕОПЛАЗМОЙ

Контакты: Майя Николаевна Старовойтова mayyastar@mail.ru
Contact: Maya Nikolayevna Starovoitova mayyastar@mail.ru

Проблема ассоциации ревматических и онкологических заболеваний является одной из наиболее сложных в диагностическом и терапевтическом аспектах. Такая ассоциация наблюдается нередко и обусловлена несколькими причинами: 1) общностью ряда этиопатогенетических факторов; 2) повышенным риском развития злокачественных опухолей при аутоиммунной патологии; 3) широким диапазоном различных ревматических синдромов/болезней, сопровождающих развитие неоплазм (паранеопластический синдром – ПНС). К общим или сходным факторам этиопатогенеза относятся: 1) вирусологические (герпесвирусы, включая вирус Эпштейна–Барр и цитомегаловирусы, ретровирусы и др.); 2) химические («химический» канцерогенез и участие химических агентов в развитии ревматических заболеваний – РЗ, – особенно системной склеродермии – ССД); 3) иммунологические (аутоантигены, аутоантитела, цитокины и др.); 4) генетические и др. [1, 2].

В настоящей работе считаем необходимым обратить внимание на два основных варианта сочетания ревматических и онкологических заболеваний, которые наблюдаются при ССД, но также свойственны и другим РЗ.

Повышенная частота злокачественных опухолей по сравнению с популяцией отмечена при болезни Шегрена, ревматоидном артрите, ССД и системной красной волчанке [3, 4]. Основой ассоциации ревматических и опухолевых заболеваний нередко являются лимфопролиферативный характер патологии и органоспецифические изменения, которые иногда рассматриваются как возможные преанкротические состояния.

При анализе наблюдавшихся нами ранее 300 больных ССД злокачественные опухоли выявлены у 20 (6,6%), что совпадает с данными зарубежных авторов, где частота неоплазм при ССД колеблется от 3 до 10% [3, 5, 6]. В эпидемиологических исследованиях отмечено 2- и 3-кратное увеличение риска развития неоплазм при ССД по сравнению с популяцией. Наиболее часто (в 1/3 наблюдений) выявляется бронхолегочный рак, развивающийся у больных ССД с выраженным пневмофиброзом и длительным течением заболевания. Фиброз легких является основным фактором риска малигнизации; дополнительными факторами можно считать длительное течение ССД (7–15 лет), относительно пожилой возраст больных. Реже, но также возможно развитие рака молочных желез, желудочно-кишечного тракта, урогенитальных и гематологических неоплазм, которые выявляются на фоне ССД. В последние годы исследователи обращают внимание на возникающую при ССД метаплазию пищевода (пищевод Баррета), являющуюся фактором риска развития аденокарциномы пищевода.

Другие временные соотношения и патогенетические механизмы имеются во второй группе ассоциаций, когда появление злокачественной опухоли предшествует развитию ревматического заболевания, имеющему, как правило, паранеопластический генез, реже – связь с локальной инвазией опухолевых клеток или проводившейся химиотерапией [7].

Идентификация ПНС с его строгой и эксклюзивной ассоциацией со злокачественными опухолями сложна, но имеет решающее значение в определении терапевтической тактики и прогноза для больного. Успешное лечение опухоли может вести к исчезновению или значительному уменьшению ревматических и иных проявлений ПНС, но иногда (при сохранении симптоматики РЗ) требуется продолжение начатой ранее противоревматической терапии. Принципиально важно осуществлять динамическое наблюдение и своевременно обнаруживать усиление или возобновление проявлений ПНС, что может быть отражением рецидива или метастазирования опухоли.

В данном сообщении анализируются два наблюдения сочетания ССД со злокачественными опухолями, отражающие различные закономерности взаимоотношений онко- и ревмопатологии.

Пациентка П., 69 лет, находилась на стационарном лечении в НИИР РАМН в сентябре 2006 г. с диагнозом ССД хронического течения, активность 2, стадия II: лимитированное поражение кожи, гиперпигментация, склеродактилия, синдром Рейно, подкожный кальциноз, гипотония пищевода, интерстициальное поражение легких. Дыхательная недостаточность 2-й степени. Функциональная недостаточность 2-й степени. Опухоль верхней доли правого легкого.

При поступлении предъявляла жалобы на одышку при незначительной физической нагрузке, периодический малопродуктивный кашель.

Из анамнеза: с 1989 г. диффузная гиперпигментация, синдром Рейно, уплотнение кожи кистей. В 1990 г. обследована в клинике ММА им. И.М.Сеченова, диагностирована системная склеродермия хронического течения с лимитированным поражением кожи. Рекомендован прием преднизолона 10 мг, плаквенил 0,2 г в сутки. В дальнейшие годы отмечалась стабилизация состояния, сосудистые нарушения и кожные изменения не прогрессировали. Пациентка продолжала принимать глюкокортикоиды, аминохинолиновые, сосудистые препараты, в том числе в виде внутривенных инфузий 1–2 раза в год. Ухудшение состояния отмечила с декабря 1998 г., когда появился сухой кашель, стала возникать одышка при незначительной физической нагрузке. В связи с ухудшением состояния доза преднизолона увеличена до 15 мг в сутки. В июле 1999 г. находилась на стационарном лечении в Институте ревмато-

логии, при обследовании выявлено интерстициальное поражение легких, начата терапия циклофосфаном 800–1000 мг в месяц. На фоне проводимой терапии отмечалось уменьшение кашля, одышки. В 2000 г. — удаление полипа прямой кишки. Пациентка в дальнейшем ежегодно госпитализировалась в НИИР РАМН, состояние не ухудшалось, терапия не менялась. С весны 2005 г. стала отмечать нарастание общей слабости, одышки. При исследовании функции внешнего дыхания: жизненная емкость легких (ЖЕЛ) 76,8%, форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ) 68,4% (норма >80%) — рестриктивный тип; снижение диффузионной способности легких (ДССО) — 54,1% (норма 80%); по данным ЭхоКГ — уплотнение стенок аорты и створок митрального клапана, точечные уплотнения миокарда левого желудочка (ЛЖ), кальциноз аортального клапана, нарушение диастолической функции ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) по 1-му типу, митральная регургитация (+1), трикуспидальная и легочная (+1) регургитация. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) 29 мм рт. ст. (норма <35 мм рт. ст.). Рекомендовано продолжить терапию. В сентябре 2006 г. госпитализирована в НИИР РАМН для динамического наблюдения. При поступлении общее состояние относительно удовлетворительное, кожа диффузно гиперпигментирована, маскообразность лица, «кисет» вокруг рта, утолщения узелки языка, склеродактилия, усиление венозного рисунка на груди. Синдром Рейно. Ригидность кистей. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, акцент II тона на легочной артерии. АД 120/80 мм рт. ст. Пульс 82 в 1 мин. В легких: дыхание ослаблено, крепитация в нижних отделах. Число дыханий (ЧД) 17–23 в 1 мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. При обследовании: Hb 160 г/л, л. — $10,3 \cdot 10^9$ /л, тр. — $309 \cdot 10^9$ /л., СОЭ 8 мм/ч, повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы до 50 мкмоль/л (норма 5–30 мкмоль/л). Анализ мочи без патологии. На ЭКГ: ритм синусовый 99 в 1 мин, отклонение электрической оси сердца влево; желудочковые экстрасистолы; увеличение левых отделов сердца; неполная блокада передней левой ножки пучка Гиса; изменения миокарда ЛЖ. Отмечались снижение ЖЕЛ (69,1%), ФЖЕЛ (70%), ДССО (35,7%), появление легочной гипертензии СДЛА — 37 мм рт. ст. По данным рентгенографии органов грудной клетки: преимущественно в средних и нижних легочных полях нормальный легочный рисунок полностью замещен патологическим, состоящим из очаговых теней с тенденцией к слиянию, наличие небольшого количества жидкости в плевральных полостях. Проведена компьютерная томография (КТ) легких, которая выявила распространенные грубые диффузные изменения обоих легких («матовое стекло», формирующиеся сотовое легкое в базальных сегментах нижних долей); периферическое объемное образование верхней доли правого легкого blastomatozной природы с признаками централизации и вторичными изменениями в лимфатических узлах легочного корня и конгломератом в средостении. При выписке пациентка направлена к онкологам и торакальным хирургам для решения вопроса дальнейшей терапии.

Пациент В., 40 лет. С января 2004 г. — синдром Рейно. В феврале 2004 г. госпитализирован в стационар по месту жительства по поводу реактивного панкреатита. В процессе обследования при КТ брюшной полости обнаружены небольшие образования в забрюшинном пространстве. Не лечился. Синдром Рейно прогрессировал, усилилась зябкость пальцев. В сентябре 2005 г. покраснение и парестезии кончиков пальцев кистей стали постоянными. К этому времени, со слов пациента, пальпировалось образование в животе размером с яйцо. В декабре 2005 г. появились боли в животе. При

проведении КТ обнаружено массивное забрюшинное объемное образование слева размером 123×124×180 мм на уровне Th_{XII}–L_v. При обследовании в Воронежском областном онкодиспансере была диагностирована семинома левого яичка с метастазами в забрюшинное пространство. В январе 2006 г. проведена левосторонняя орхфуникулэктомия (анопластическая семинома). В феврале 2006 г. проведено 2 курса комбинированной химиотерапии (бленомакс, эпозид, цисплатин, эмесет). С этого времени появляется стянутость кожи. После второго курса химиотерапии отмечались ухудшение общего состояния, выпадение волос на голове, отсутствие роста волос на лице, общая слабость, недомогание, усиление стянутости кожи, изменение выражения лица — «маскообразность», диффузная гиперпигментация кожи, генерализация синдрома Рейно, посинение носа, носогубного треугольника, посинение пальцев кистей и стоп. 27 февраля 2006 г. появилась резкая боль в пальцах, сопровождающаяся нарушением сна. Консультирован гематологом, ангиологом, ревматологом, невропатологом; заподозрено системное заболевание соединительной ткани. К марту 2006 г. развились множественные дигитальные некрозы (на пяти пальцах кистей и одном пальце стопы). Проводились плазмаферез, ультрафиолетовое облучение крови, переливание плазмы, инфузии вазопростана. В апреле 2006 г. при стационарном обследовании по месту жительства заподозрена ССД. В мае 2006 г. пациент проконсультирован в НИИР РАМН, где диагноз ССД был подтвержден. На момент консультации состояние больного было средней тяжести; отмечались выраженная астения, алопеция, лимитированное поражение кожи, диффузная гиперпигментация, склеродактилия, маскообразность лица, выраженный синдром Рейно, множественные дигитальные некрозы, одышка при небольшой физической нагрузке. Назначена терапия преднизолоном 15 мг/сут, сосудистыми препаратами (трентал 1200 мг/сут, нифекард ХЛ 60 мг/сут), гастропротекторами. С мая по ноябрь 2006 г. — проведение курсов лучевой терапии. В ноябре 2006 г. — госпитализация в НИИР РАМН. Клинически отмечалось относительно удовлетворительное состояние, имелся генерализованный синдром Рейно, сохранялся некроз одного пальца (из шести), умеренные кожные изменения. При обследовании выявлен базальный пневмофиброз. СОЭ 24 мм/ч, антинуклеарный фактор (АНФ) 1/320 крапчатого свечения (sp). Проводилась терапия преднизолоном 10–15 мг/сут, сосудистыми препаратами, включая инфузии вазопростана. При проведении ультразвукового исследования в забрюшинном пространстве парааортально слева выявлено гипозоногенное образование размером 8,4×4,5×5,3 мм (метастаз опухоли). При повторном стационарном обследовании и лечении в НИИР РАМН в ноябре–декабре 2006 г. намечалась положительная динамика в развитии заболевания. Уменьшились проявления синдрома Рейно, появилась демаркационная зона в области некроза пальца, снизилась лабораторная и иммунологическая активность (СОЭ 8 мм/ч, АНФ 1/80 sp). Было начато постепенное снижение дозы преднизолона (к марту 2007 г. доза была снижена до 5 мг/сут), продолжен прием нифекарда ХЛ 30 мг/сут, вазонита 1200 мг/сут. К августу 2007 г. сохранялся сухой некроз II пальца правой кисти, стали реже эпизоды синдрома Рейно, уменьшились боли в области кончиков пальцев. Осенью 2007 г. пациент проходил обследование в РОНЦ им. Н.Н. Блохина для оценки динамики опухолевого процесса. По данным КТ органов брюшной полости прогрессирования метастазов забрюшинного пространства не отмечено; при КТ органов грудной клетки патологических изменений легких, средостения не выявлено; при КТ

таза данных за наличие объемных образований, аденопатии в полости таза не получено; при МРТ органов брюшной полости объемное образование забрюшинного пространства слева без отрицательной динамики в течение года, рубцовые изменения паранефральной и забрюшинной клетчатки. По результатам обследования было дано заключение о стабилизации опухолевого процесса. Активность ССД также уменьшилась. В процессе динамического наблюдения наметилась тенденция к благоприятному течению заболевания. Пациент остается под наблюдением в НИИР РАМН.

Представленные наблюдения иллюстрируют различные временные взаимоотношения ССД с онкологическими заболеваниями: в первом случае злокачественная опухоль развилась на фоне длительно существующей (16 лет) ССД, а во втором — опухолевый процесс предшествовал появлению признаков ССД.

Каждое из наблюдений имеет свои особенности. Так, в первом из них пол и возраст больной могут быть отнесены к общим факторам риска. ССД развилась в постклиматический период, когда чаще наблюдаются неблагоприятное течение и тяжелые висцериты, особенно поражение сердца и легких. У больной в течение 8 лет отмечалось прогрессирующее интерстициальное поражение легких по типу фиброзирующего альвеолита и пневмосклероза, что, по-видимому, и явилось фоном развития опухолевого процесса. Длительно существующий фиброз легких является, согласно мнению большинства авторов, фактором риска развития злокачественной опухоли [10]. Легкие, как показывают наши наблюдения и данные литературы, являются местом наиболее частой локализации онкопатологии у больных ССД [3, 5, 6].

Во втором наблюдении ССД развилась на фоне злокачественной опухоли (семинома) и в определенной степени манифестировала онкопроцесс. Первый признак ССД, синдром Рейно, появился практически одновременно с обнаружением опухоли (2004); в последующем синдром Рейно прогрессировал и принял генерализованный характер (кисти, стопы), развились другие проявления ССД (натяжение кожи, гиперпигментация, выпадение волос, общая слабость) наряду с ростом и метастазированием опухоли. Следует подчеркнуть, что больной первоначально использовал методы нетрадиционной терапии, затем (в январе 2006 г.) оперирован, получал комбинированную химиотерапию (блеомакс, этопозид и др.). В феврале—марте 2006 г. — развитие множественных дигитальных некрозов; возникло предположение о системном заболевании соединительной ткани, затем о ССД, что подтверждено при консультации в НИИР РАМН. В последующем больной актив-

но лечится и остается под наблюдением специалистов Института ревматологии. В настоящее время состояние его удовлетворительное.

ССД, наблюдающаяся у больного, может рассматриваться в рамках ПНС («паранеопластическая склеродермия»), что не исключает возможного провоцирующего влияния химиотерапии, в частности препарата блеомицина (бленомакс), который получал больной. В настоящее время доказана роль некоторых противоопухолевых препаратов (блеомицин, топотекан и др.) в индукции фиброзно-склеротических изменений и ангиопатий, сходных с наблюдавшимися при ССД. На экспериментальной блеомициновой модели изучается роль генетических факторов и других механизмов развития склеродермии и близких состояний, что, как и клинические наблюдения, подтверждает общую концепцию о триггерной роли ксенобиотиков и других факторов окружающей среды в развитии ревматических заболеваний на фоне генетической предрасположенности.

Как мы описывали ранее [8], паранеопластическая склеродермия может протекать в виде склеродермического синдрома с прогрессирующими индуративными изменениями мягких тканей и фиброзными контрактурами конечностей или картиной истинной ССД с характерной сосудистой, кожной и висцеральной патологией — у относительно молодых больных (35—43 лет).

Кроме того, склеродермоподобные синдромы, как и позднее начало синдрома Рейно с дигитальными некрозами, могут быть проявлением и своеобразным маркером подлежащего неопластического процесса. Радикальное успешное лечение опухоли может приводить к уменьшению и даже исчезновению признаков склеродермии [9].

Диагностика индуцированной склеродермии и ведение пациентов с этим заболеванием являются сложной задачей для врача, тем более если речь идет об онкологическом (паранеопластическом) генезе заболевания, когда необходима сочетанная терапия, нередко включающая срочные хирургические методы лечения. Помимо общности отдельных этиопатогенетических факторов, приведенные наблюдения отражают основные закономерности и особенности сочетания ССД с онкопатологией.

Изучение клинических и патогенетических особенностей таких ассоциаций важно с позиций уточнения биологических механизмов развития и выделения группы риска больных, где необходима онконастороженность. Принципиально важным является не только максимально раннее выявление такой ассоциации, но также идентификация первичной патологии, что определяет терапевтическую тактику и прогноз этой потенциально фатальной категории больных.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Гусева Н.Г. Проблема ассоциации ревматических и онкологических заболеваний (патогенетические и клинические аспекты). Науч.-практич ревматол 2005;4:60—7.
2. 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—40.
3. Насонова В.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М., Несговорова Л.И. Диффузные бо-

- лезни соединительной ткани и злокачественные опухоли. Клин мед 1985;2:33—42.
4. Bernatsky S., Ramsey-Goldman R., Clark A. Malignancy and autoimmunity. Curr Opin Rheum 2006;18:129—34.
5. Chatterjee S., Docubi G., Severson R., Mayes M. Risk of malignancy in scleroderma: a population-based cohort study. Arthr Rheum 2005;52:2415—24.
6. Pearson J.E., Silman A.J. Risk of cancer in patients with scleroderma. Ann Rheum

- Dis 2003;62:697—9.
7. Chakravarty E., Genovese M. Rheumatic syndromes associated with malignancy. Curr Opin Rheum 2003;15:35—43.
8. Гусева Н.Г., Грицман Н.Н., Оскилко Т.Г. Псевдосклеродермический паранеопластический синдром. Тер арх 1984;5:53—7.
9. Hounkpati A., Paillot D., Mur J., Cuvelier A. Paraneoplastic sclerodermiform syndrome. Rev Mol Respir 2010;27:251—6.

Поступила 23.12.2010