

Аксиальный спондилоартрит как паранеопластический синдром (клиническое наблюдение)

Е. Ю. Акулинушкина^{1,2}, Э. Ф. Исхакова¹, С. П. Якупова³

¹ Ревматологическое отделение БУЗ УР «Республиканский клинико-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», г. Ижевск, Россия

² Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск, Россия

³ Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена обсуждению проблемы развития паранеопластического синдрома (ПНС) под маской ревматического заболевания (РЗ). Приводится описание клинического случая аксиального спондилоартрита в сочетании с нейроэндокринной опухолью двенадцатиперстной кишки. В данном наблюдении спондилоартрит характеризовался быстрым развитием периферических и аксиальных симптомов, высокими острофазовыми показателями, резистентностью к лекарственной терапии и редуцированием клинико-лабораторной активности после лечения онкологического заболевания. В дифференциальной диагностике самостоятельного РЗ и РЗ как ПНС следует учитывать временной интервал возникновения симптомов РЗ, клиническую картину РЗ до и после хирургического и нехирургического вмешательства по поводу новообразования, ответ на проводимую лекарственную терапию, семейный онкологический анамнез, воздействие канцерогенов, предшествующую иммуносупрессивную терапию, а также выраженность обще конституциональных симптомов, нетипичные проявления РЗ, возраст постановки диагноза старше 50 лет.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: анкилозирующий спондилит, аксиальный спондилоартрит, сакроилиит, паранеопластический синдром, нейроэндокринная опухоль.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Axial spondyloarthritis as a paraneoplastic syndrome (clinical case)

E. Yu. Akulinushkina^{1,2}, E. F. Iskhakova¹, S. P. Yakupova³

¹ Republican Clinical Diagnostic Center, Izhevsk, Russia

² Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

³ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

SUMMARY

The article reports the problems of rheumatic disease as paraneoplastic syndrome. It includes the description of the clinical case of axial spondyloarthritis as paraneoplastic syndrome related to the neuroendocrine tumor of the duodenum. In this case, axial spondyloarthritis was characterized by rapid involvement of peripheral and axial symptoms, high acute phase reactants, resistance to drug therapy and reduction of clinical and laboratory symptoms after treatment for neuroendocrine tumor. In differential diagnostics of and paraneoplastic rheumatic disease, it is necessary to pay attention for the time of occurrence of rheumatic symptoms, clinical symptoms before and after surgical and non-surgical treatment for cancer, response to drug therapy, family cancer anamnesis, exposure to carcinogens, previous immunosuppressive therapy, as well as severity of general constitutional symptoms, atypical manifestations of rheumatic disease, age of disease debut over 50 years.

KEYWORDS: ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis, sacroiliitis, paraneoplastic syndrome, neuroendocrine tumor.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Паранеопластический синдром (ПНС) – редкое состояние, развивающееся вследствие сложных изменений в иммунной системе на фоне злокачественного новообразования с выработкой цитокинов, пептидов и аутоантител, клинические проявления которого выражаются в поражении нервной, желудочно-кишечной, эндокринной, сердечно-сосудистой, костно-мышечной и других систем, но не связаны напрямую с опухолевой массой или метастазами [1–5]. Клиника ПНС может наблюдаться как до, так и после выявления онкопроцесса [2]. Хотя большинство ПНС являются эндокринными, ПНС также может наблюдаться и под маской ревматических заболеваний (РЗ) [6]. Особую актуальность

в ежедневной практике ревматолога приобретает проблема дифференциального диагноза и тактики ведения недифференцированных артритов, в том числе в последствии определенных к группе спондилоартритов (СпА), заболеваемость которыми среди населения неуклонно растет [7].

Цель исследования

Провести анализ клинического случая аксиального спондилоартрита (аксСпА), впоследствии определенного как ПНС на фоне нейроэндокринной опухоли (НЭО); обсудить особенности РЗ как ПНС. Пациент подписал информированное письменное согласие на освещение клинического примера в профессиональной среде.

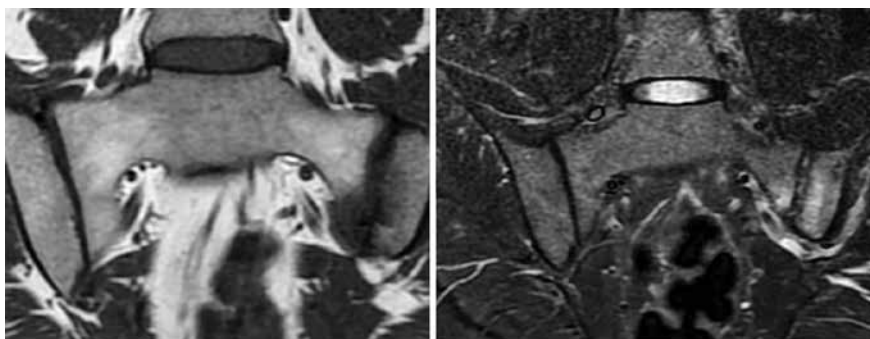


Рисунок 1. Правосторонний активный сакроилиит. МРТ КПС в полукоронарной проекции. В режиме T1 без подавления сигнала от жировой ткани определяется гипоинтенсивный сигнал, исходящий от частей левой боковой массы крестца и подвздошной кости, прилежащих к суставной щели (левое изображение). В режиме T2 с подавлением сигнала от жировой ткани (STIR) определяются участки гиперинтенсивного сигнала со стороны левой боковой массы крестца и подвздошной кости, прилежащих к суставной щели (правое изображение) (изображения получены в результате медицинской практики Акулинушкиной Е.Ю., Исаковой Э.Ф.)

Описание клинического случая

Пациент Н., инженер, 31 год, считает себя больным с февраля 2021 года, когда впервые отметил боли в пястно-фаланговом суставе 2-го пальца правой кисти, а затем дактилит 2-го пальца правой кисти, по поводу чего по месту жительства хирургом выполнено введение бетаметазона внутрисуставно со слабым непродолжительным эффектом. Данное состояние связывал с травмой правого локтевого сустава в январе 2021 года. Затем присоединились боли в 3-м пальце правой кисти, в грудино-ключичных, левом плечевом суставах. Жалобы на аксиальные проявления, в том числе боли в спине любого характера, отрицал. При дообследовании: ревматоидный фактор (РФ), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду отрицательные, HLA-B27 обнаружен, СОЭ 45 мм/ч, С-реактивный белок (СРБ) 42 мг/л, выявлен активный левосторонний сакроилиит на магнитно-резонансной томографии (МРТ) крестцово-подвздошных суставов (КПС) (рис. 1), рентгенография таза обзорная – слабовыраженный субхондральный склероз левой суставной щели (рис. 2); рентгенография кистей – симметричное сужение пястно-фаланговых и межфаланговых суставных щелей, стоп – без изменений.

Ревматологом в апреле 2021 года выставлен диагноз «недифференцированный артрит»; назначены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) ежедневно внутрь, сульфасалазин с увеличением дозы до 2000 мг в сутки внутрь – без эффекта через 2 месяца, в связи с чем к лечению добавлен метотрексат с эскалацией дозы до 20 мг в неделю подкожно. По истечении трех месяцев в связи с отсутствием положительной динамики на фоне комбинированного приема метотрексата и сульфасалазина последний заменен на лефлуномид 20 мг в сутки внутрь. В связи со значительным ухудшением суставных проявлений, высокими острофазовыми показателями с апреля 2022 года начат прием метилпреднизолона 4 мг утром внутрь без эффекта. Ввиду сохранения высокой активности заболевания в июне 2022 года госпитализирован в ревматологическое отделение (РО) БУЗ УР «РКДЦ МЗ УР». При поступлении жалобы на боли и деформации правого локтевого сустава, мелких суставов кистей, боли воспалительного ритма в нижней части спины, перемежающиеся боли в левой ягодице, боль по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) до 80 мм, утренняя скованность до 3–4 часов, оценка активности основного заболевания пациентов (ОЗП) до 100 мм. Объективно: деформации и болезненность пястно-фаланговых суставов 2, 3, 4-го пальцев правой кисти, правого локтевого сустава, энтезиты первого и седьмого грудино-реберных сочленений, болезненность паравертебральных точек поясничного отдела позвоночника, тест Шобера 4 см, боковые наклоны 16 см, межлодыжечное расстояние более 100 см, ротация в шейном отделе позвоночника 90 градусов, экскурсия грудной клетки 3 см, козелок-стена 12 см. Выставлен диагноз дорентгенологического аксиального спондилоартрита, с высокой активностью (ASDAS СРБ 5,51, BASDAI 7,9), энтезитами, периферическим поражением, метрولوجическими нарушениями (BASMI 1). При дообследовании: СРБ 69,5 мг/л, СОЭ 53 мм/ч, тромбоцитоз $406 \times 10^9/\text{л}$, нормохромная анемия (гемоглобин 108 г/л), в биохимичес-

ком анализе крови, общем и суточном анализе мочи – без изменений, УЗИ сердца, тазобедренных суставов – без патологии. Проведены инфузии метилпреднизолоном 125 мг в/в кап № 4 с положительным эффектом в виде практически полного разрешения деформаций периферических суставов, нормализации острофазовых показателей; метотрексат увеличен до 25 мг в неделю подкожно, метилпреднизолон уменьшен до 2 мг утром внутрь, отмечен лефлуномид. В рамках актуального на момент лечения стандарта оказания специализированной медицинской помощи больным со спондилоартритами выполнена фиброзофагогастродуоденоскопия, несмотря на отсутствие жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, с заключением: образование 12-перстной кишки (лейомиома?) [8]. Через несколько недель после выписки из РО пациент вновь стал отмечать усиление боли в спине и суставах, деформации суставов. С целью дообследования и лечения обнаруженного новообразования госпитализирован в стационар Республиканского клинического онкологического диспансера, при дообследовании диагностирована нейроэндокринная опухоль (НЭО) нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки (pT2N0M0, II стадия). Прекращен метотрексат. Выполнены: лапаротомия, ревизия, дуоденотомия, экстирпация опухоли стенки 12-перстной кишки, дренирование брюшной полости. Биопсия: в мышечном, подслизистом слоях и собственной пластинке слизистой рост опухоли, образованной гнездовыми и железистоподобными



Рисунок 2. Слабовыраженный субхондральный склероз левого крестцово-подвздошного сустава. Рентгенография таза обзорная. Отмечается слабовыраженный субхондральный склероз левого крестцово-подвздошного сустава, преимущественно в его средней и передне-нижней частях. Сужение межсуставной щели правого тазобедренного сустава до 2 мм. Левый тазобедренный сустав без патологии (изображение получено в результате медицинской практики Акулинушкиной Е.Ю., Исаковой Э.Ф.)

скоплениями мономорфных клеток; не исключается гастроинтестинальная стромальная опухоль, карциноидная опухоль. Иммуногистохимия: гистокартина и иммунофенотип дифференцированной НЭО GI, периневральной и васкулярной инвазии не выявлено. После хирургического лечения НЭО с декабря 2022 года пациент стал отмечать уменьшение выраженности и урежение боли в позвоночнике и суставах, деформации суставов не отмечал, в связи с чем продолжено снижение метилпреднизолона до 1 мг в сутки внутрь без ухудшения. В анализах сохранялось повышение СРБ до 12–29 мг/л; ускорения СОЭ, анемии и тромбоцитоза не отмечалось. С начала февраля 2023 года возобновлен метотрексат 10 мг в неделю, но в связи с частыми острыми респираторными заболеваниями, острым бронхитом и пневмонией (май 2023 года) метотрексат использовался нерегулярно и отменен в июне 2023 года. Рентгенография кистей и стоп от июня 2023 года: без отрицательной динамики. МРТ КПС от июня 2023: КПС с обеих сторон без признаков остеоита. Рентгенография таза обзорная: слабо-выраженный субхондральный склероз левого КПС. При динамическом наблюдении у онколога на основании МРТ органов брюшной полости от июля 2023 года выявлен рецидив НЭО. Врачебный консилиум с учетом отказа пациента от повторного хирургического вмешательства рекомендовал лечение аналогами соматостатина: октреотид 20 мг внутримышечно 1 раз в 28 суток с контролем серотонина, хромогранина, инструментальным контролем 1 раз в 3 месяца. При динамическом наблюдении у онколога – стабилизация. После начала приема октреотида повышения уровней СРБ, СОЭ не наблюдалось. В сентябре 2023 года отменен метилпреднизолон без ухудшения самочувствия, продолжен ситуационный прием НПВП. В течение 2024 года на фоне приема НПВП по потребности (1–2 раза в месяц) пациент ухудшения не отмечал, но периодически жаловался на боли в позвоночнике смешанного ритма (ВАШ до 40 мм, ОЗП 10 мм). Лабораторной активности аксСпА не выявлено. Объективно: деформация 2, 3-го пальцев правой кисти, болезненности и деформаций суставов нет, паравerteбральные точки безболезненные, энтезиты не выявлены, смешанная контрактура правого локтевого сустава, тест Шобера 4 см, боковые наклоны 16 см, межлодыжечное расстояние более 100 см, ротация в шейном отделе позвоночника 90 градусов, экскурсия грудной клетки 7 см, козелок-стена 12 см. Активность аксСпА низкая (ASDAS СРБ 1,68, BASDAI 1,4).

Обсуждение

Проведение дифференциального диагноза между самостоятельным РЗ и РЗ как ПНС представляет собой сложную задачу и индивидуально в каждом конкретном клиническом случае. По всей видимости, в совокупности следует учитывать временной интервал возникновения симптомов РЗ, клиническую картину РЗ до и после хирургического и нехирургического вмешательств по поводу новообразования, ответ на проводимую лекарственную терапию [1]. Чаще симптомы РЗ предшествуют развитию онкологического заболевания за 8–12 месяцев; клиника вариативна и чаще напоминает ревматоидный артрит, однако предполагают некоторые особенности РЗ как ПНС: острое, быстрое начало с асимметричным поражением нижних конечностей,

значительное повышение воспалительных маркеров (СРБ и СОЭ) [1, 9, 10]. Подчеркивается необходимость оценки семейного онкологического анамнеза, воздействия канцерогенов, предшествующей иммуносупрессивной терапии, а также выраженности общеконституциональных симптомов (потеря массы тела, аппетита, лихорадка, астения, анемия), нетипичные проявления, возраст постановки диагноза старше 50 лет [1]. В зарубежной литературе представлен ряд противоречивых исследований, которые как опровергают, так и подтверждают связь между заболеваниями группы СпА и злокачественными новообразованиями. Получены данные о более частой встречаемости немеланомных опухолей кожи при псориатическом артрите, моноклональных гамматий, множественной миеломы – у пациентов с анкилозирующим спондилитом (рентгенографическим аксСпА) [11–13]. Кроме того, приводятся данные о более высоком риске онкологий пищеварительного тракта при рентгенографическом аксСпА, что может быть связано в том числе с использованием лекарственных препаратов [14, 15]. В представленном нами клиническом примере дебют РЗ предполагал болезнь группы СпА с быстрым развитием периферических и аксиальных симптомов, высокими острофазовыми показателями, а также характеризовался резистентностью к лекарственной терапии и редуцированием клинической картины после лечения злокачественного новообразования.

Заключение

Исходя из данных литературы, в отечественной практике наш клинический случай является первым, демонстрирующим аксСпА как ПНС у пациента с подтвержденной НЭО. Для убеждения принадлежности данного аксСпА к ПНС необходимо наблюдение за пациентом в динамике с оценкой течения СпА, дальнейшим развитием клинических, лабораторных и инструментальных проявлений. Наш клинический пример подчеркивает необходимость проведения исследований, направленных на изучение факторов риска, безопасность долгосрочного применения лекарственных препаратов и частоты развития злокачественных новообразований у пациентов со СпА.

Список литературы / References

1. de Figueiredo I.R., Alves R. V., Sara S. G. et al. Rheumatologic Diseases as Paraneoplastic Syndromes – A Paradigmatic Case. *Journal of Rheumatic Diseases and Treatment*. 2018; 4: 067. DOI: 10.23937/2469-5726/1510067
2. Henry K. Paraneoplastic syndromes: Definitions, classification, pathophysiology and principles of treatment. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2019; 36 (4): 204–210. DOI: 10.1053/j.semdp.2019.01.002
3. Pelosof L. C., Gerber D. E. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010; 85 (9): 838–84.
4. Zuliani L., Graus F., Giometto B. et al. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2012; 83 (6): 638–45.
5. Honnorat J., Vacciocoz A. New concepts in paraneoplastic neurological syndromes. *The Revue neurologique (Paris)*. 2011; 167 (10): 729–36.
6. Nathanson L., Hall T. C. Introduction: paraneoplastic syndromes. *Seminars in Oncology*. 1997; 24: 265–268.
7. Лила А. М., Дубинина Т. В., Древал П. О. и др. Медико-социальная значимость и расчет экономического бремени аксиального спондилоартрита в Российской Федерации. *Современная ревматология*. 2022; 16 (1): 20–25.
8. Лила А. М., Дубинина Т. В., Древал Р. О. et al. Medical and social significance and calculation of the economic burden of axial spondyloarthritis in the Russian Federation. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022; 16 (1): 20–25. (In Russ.). DOI: 10.14412/1996-7012-2022-1-20-25
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 7 ноября 2012 г. № 687н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при анкилозирующем спондилите, псориатическом артрите, других спондилоартритах». Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 7, 2012 № 687n «The approval of the standard of specialized medical care for ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and other spondyloarthritides». (In Russ.).

9. Jesus G., Barcelos A., Neves C., et al. Manifestações Reumáticas e Neoplasias. *Acta Reumatológica Portuguesa*. 2006; 31: 305–321.
10. Sendur O. Paraneoplastic Rheumatic Disorders. *The Journal of Turkish Society for Rheumatology*. 2012; 27: 18–23.
11. Karmacharya P., Shahukhal R., Ogdie A. Risk of Malignancy in Spondyloarthritis: A Systematic Review. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2020; 46 (3): 463–511. DOI: 10.1016/j.rdc.2020.04.001
12. Chang C.C., Chang C.W., Nguyen P.A., et al. Ankylosing spondylitis and the risk of cancer. *Oncology Letters*. 2017; 14 (2): 1315–1322. DOI: 10.3892/ol.2017.6368
13. Luo X., Deng C., Fei Y., et al. Malignancy development risk in psoriatic arthritis patients undergoing treatment: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019; 48 (4): 626–631. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2018.05.009

14. Deng C., Li W., Fei Y., et al. Risk of malignancy in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2016; 6: 32063. DOI: 10.1038/srep32063
15. Carmona L., Abasolo L., Descalzo M.A., et al. Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to TNF antagonists. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2011; 41 (1): 71–80. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2010.08.005

Статья поступила / Received 28.10.2024
Получена после рецензирования / Revised 28.10.2024
Принята к публикации / Accepted 01.11.2024

Сведения об авторах

Акулинушкина Екатерина Юрьевна, врач-ревматолог стационара ревматологического отделения¹, ассистент кафедры госпитальной терапии². E-mail: katewenterly@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-9321-431X

Исхакова Эльмира Фаридовна, врач-ревматолог ревматологического отделения специализированной поликлиники¹. E-mail: elmiraishakova@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0002-9792-7712

Якупова Светлана Петровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии³, главный внештатный специалист МЗ РТ по ревматологии. E-mail: yakupovasp@mail.ru. ORCID ID 0000-0002-8590-4839

About authors

Akulinushkina Ekaterina. Yu., rheumatologist at Dept of Rheumatology¹, assistant professor at Dept of Hospital Therapy². E-mail: katewenterly@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-9321-431X

Iskhakova El'mira.F., rheumatologist at Dept of Rheumatology¹. E-mail: elmiraishakova@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0002-9792-7712

Yakupova Svetlana P., PhD Med, associate professor at Dept of Hospital Therapy³, chief freelance specialist rheumatologist of the Ministry of Health of Tatarstan Republic. E-mail: yakupovasp@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-8590-4839

¹ Ревматологическое отделение БУЗ УР «Республиканский клинико-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», г. Ижевск, Россия

² Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск, Россия

³ Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань, Россия

¹ Republican Clinical Diagnostic Center, Izhevsk, Russia

² Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

³ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Автор для переписки: Акулинушкина Екатерина Юрьевна. E-mail: katewenterly@gmail.com

Corresponding author: Akulinushkina Ekaterina. Yu. E-mail: katewenterly@gmail.com

Для цитирования: Акулинушкина Е.Ю., Исхакова Э.Ф., Якупова С.П. Аксиальный спондилоартрит как паранеопластический синдром (клиническое наблюдение). *Медицинский алфавит*. 2024; (29): 61–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-29-61-64>

For citation: Akulinushkina E. Yu., Iskhakova E.F., Yakupova S.P. Axial spondyloarthritis as paraneoplastic syndrome (clinical case). *Medical alphabet*. 2024; (29): 61–64. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-29-61-64>



DOI: 10.33667/2078-5631-2024-29-64-67

Миеломная болезнь в реальной клинической практике

Н. Ю. Тихомирова^{1, 2}, Л. Н. Елисеева¹, Н. П. Белозёрова^{1, 2}, Е. С. Каменева^{1, 2}, М. И. Бочарникова¹

¹ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

² БУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Россия

РЕЗЮМЕ

Множественная миелома (ММ) имеет большое количество неспецифических клинических проявлений, к которым также относятся проявления со стороны костной системы. ММ чаще встречается преимущественно у лиц старше 50 лет. В этом возрастном периоде пациенты часто обращаются за медицинской помощью в связи с развитием дегенеративно-дистрофических изменений опорно-двигательного аппарата (остеохондроз), которые могут маскировать ранние клинические стигматы ММ. Прогноз при ММ зависит от стадии процесса на момент установления диагноза. Больные с I стадией могут многие годы жить без какого-либо лечения, в то время как пациенты с III стадией, почечными осложнениями живут недолго. В настоящее время успехи в фармакотерапии позволяют улучшить выживаемость пациентов. В связи с этим вопрос ранней диагностики данного состояния выходит на первый план. В предлагаемом клиническом наблюдении рассматривается вопрос о трактовке отдельных клинических признаков, позволяющих заподозрить ММ у пациентов с дегенеративно-дистрофическим заболеванием позвоночника. Таким образом, наблюдаемый нами клинический случай интересен не только с позиции важности клинического диагноза, а также своевременности начала лечения, что во многом определяет прогноз заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: множественная миелома, болевой синдром, остеохондроз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Myeloma in real clinical practice

N. Yu. Tikhomirova^{1, 2}, L. N. Eliseeva¹, N. P. Belozeroval^{1, 2}, E. S. Kameneva^{1, 2}, M. I. Bocharnikova¹

¹ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

² Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia