

ИНФАРКТ МИОКАРДА ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ

О.М. Лазутина¹, Л.И. Маркова¹, О.Л. Белая¹, А.Б. Безпрозванный², В.В. Варясин², А.Э. Радзевич¹

¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова; ²Городская клиническая больница № 52, Москва

Паранеопластические синдромы имеют различные клинические проявления. Наиболее часто они имеют характер системных заболеваний и флеботромбозов. Вместе с тем гиперкоагуляционный паранеопластический синдром может иметь клинические черты инфаркта миокарда, что создает сложности в нозологической диагностике.

Ключевые слова: гиперкоагуляция, инфаркт миокарда, паранеопластический синдром

MYOCARDIAL INFARCTION IN COLON CANCER

О.М. Lazutina, L.I. Markova, O.L. Belaya, A.B. Bezprozvanny, V.V. Varyasin, A.E. Razdevich

Moscow State Medical Stomatological University; City Clinical Hospital № 32, Moscow

Paraneoplastic syndromes have a variety of clinical manifestations most frequently resembling systemic diseases and phlebothrombosis. Also, hypercoagulative paraneoplastic syndrome may have some clinical features of myocardial infarction which makes difficult nosological diagnostics.

Key words: hypercoagulation, myocardial infarction, paraneoplastic syndrome

Термин «паранеопластический синдром» (ПНС; *syndromum paraneoplasticum*; греч. *para* — около, *neos* — новый, *plasma* — нечто образованное) известен с 1948 г. Этим термином обозначают неонкологические заболевания и синдромы, вызванные злокачественным процессом, влияющим на метаболизм и другие процессы в организме (но не вследствие прямого действия опухоли — метастазирования или прорастания), либо эктопической продукцией опухолью биологически активных веществ, не обусловленной эктопической гормональной активностью опухоли эндокринных органов [1].

Патогенез этих процессов изучен недостаточно, однако не вызывает сомнения, что опухоль оказывает системное воздействие на организм: продуцирует различные вещества, поглощает необходимые организму ингредиенты, способствует развитию противоопухолевого иммунного ответа, который становится чрезмерным и переходит в синдром [2, 3]. Вследствие указанных влияний изменяется гомеостаз организма, что может привести к появлению ПНС.

Особенностью паранеопластических реакций являются следующие черты:

- их клинико-лабораторные проявления неспецифичны;
- они встречаются и при неопухолевых заболеваниях;
- отсутствует параллелизм с местными симптомами опухоли;
- возможно их возникновение задолго до появления локальной симптоматики самой опухоли;
- резистентны к проводимой терапии;
- часто (но не всегда!) исчезают после удаления опухоли и вновь появляются при ее рецидиве или метастазировании.

В одних случаях ПНС предшествует местным симптомам опухоли, в других — появляется одновременно с ними и, наконец, может возникнуть уже после верификации опухолевого процесса [2].

Предложено много классификаций ПНС. Нам пред-

ставляется удобной классификация, в основе которой лежит сходство патогенетических звеньев [4, 6].

I. Обменно-эндокринные нарушения:

- системная гипертерфическая остеоартропатия;
- гиперкальциемия;
- гиперурикемия;
- карциноидный синдром;
- синдром Иценко—Кушинга;
- гинекомастия;
- гипогликемическая кома;
- повышенная экскреция антидиуретического гормона;
- *acantosis nigricans*;
- гипофибриногенемия;
- криофибриногенемия.

II. Сосудистые расстройства:

- мигрирующий тромбоблебит;
- паранеопластический тромбозэндокардит.

III. Вторичные аутоиммунные и аллергические синдромы:

- дерматомиозит, склеродермия, системная красная волчанка;
- ревматоидный артрит;
- тиреоидит Хасимото;
- гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, геморрагический васкулит;
- нефротический синдром (амилоидоз, гломеруло-нефрит);
- аллергические синдромы, крапивница.

IV. Поражения центральной нервной системы и нервно-мышечные нарушения:

- психозы и деменция;
- дегенерация коры мозжечка (синдром Ламберта—Итона);
- острая демиелинизация вещества головного или спинного мозга;
- периферическая сенсорная или сенсорно-моторная невропатия.

V. Прочие:

- выпотной перикардит;
- стеаторея.

Наибольшие диагностические трудности возникают в тех ситуациях, когда различные ПНС (лихорадка, кожные поражения, тромбозы, дерматомиозит, синдром Шегрена) предшествуют местным проявлениям опухолевого роста и трактуются как самостоятельные заболевания, либо синдромы возникают на фоне диагностированного онкологического заболевания. При этом клиническая картина столь типична для неопухолевой нозологической формы, что на первых порах не вызывает мысли о связи с опухолью [5].

Это, с одной стороны, может вести к неоправданной терапии, а с другой — к задержке онкологического поиска и запоздалому распознаванию опухоли.

Приведем в качестве примера собственное клиническое наблюдение.

Больной Б., 63 года, поступил в ГКБ № 52 26.02.08 с жалобами на интенсивную сжимающую боль за грудиной, сопровождающуюся холодным потом.

В сентябре 2007 г. перенес операцию на кишечнике по поводу опухоли, после чего появилась загрудинная боль при нагрузках. До операции физические нагрузки переносил хорошо. Привычные цифры артериального давления 130/80 мм рт. ст. В ноябре 2007 г. боль стала возникать в покое. 26.02.08 в связи с изменениями на ЭКГ был госпитализирован с диагнозом острого инфаркта миокарда (ОИМ). На ЭКГ картина острой фазы ОИМ задней и боковой стенок левого желудочка (ЛЖ), синусовая тахикардия, желудочковая бигеминия (рис. 1).

Эхокардиограмма: снижение общей систолической функции миокарда ЛЖ с нарушением его локальной сократимости: акинез базальных и средних сегментов задней, нижней и боковой стенок, гипокинез апикальных сегментов задней и боковой стенок, гиперкинез интактного миокарда. Полости сердца не расширены.

Анализ крови: Hb 92 г/л, эр. $4,35 \cdot 10^{12}/л$, тр. $408 \cdot 10^9/л$; л $16 \cdot 10^9/л$; креатинфосфокиназа (КФК) 2132 ммоль/л, МВ-КФК 1196 ммоль/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) 3751 ммоль/л, ЛДГ-1 1215 ммоль/л, аланинаминотрансфераза 82 ммоль/л, аспаратаминотрансфераза 338 ммоль/л, международное нормализованное отношение 1,11, активированное частичное тромбопластиновое время 36 с, тромбиновое время 19 с, протромбиновое время 16,5 с, фибриноген 390 мг%, общий белок 68 г/л.

Проводимая терапия соответствовала диагнозу и включала нитроглицерин внутривенно капельно, β -блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, гепарин, аспирин.

Отмечена положительная динамика в виде уменьшения частоты сердечных сокращений до 100 в минуту, редукции экстрасистолии, регресса явлений сердечной недостаточности. На ЭКГ закономерная динамика ОИМ (рис. 2), снижение активности кардиоспецифических ферментов (КФК 286 ммоль/л, лактатдегидрогеназа 1171 ммоль/л, аланинаминотрансфераза 69 ммоль/л, аспаратаминотрансфераза 145 ммоль/л).

В первые 3 сут для купирования боли вводили наркотические анальгетики, в последующем рецидива боли не было. 03.03.08 произошла внезапная остановка дыха-

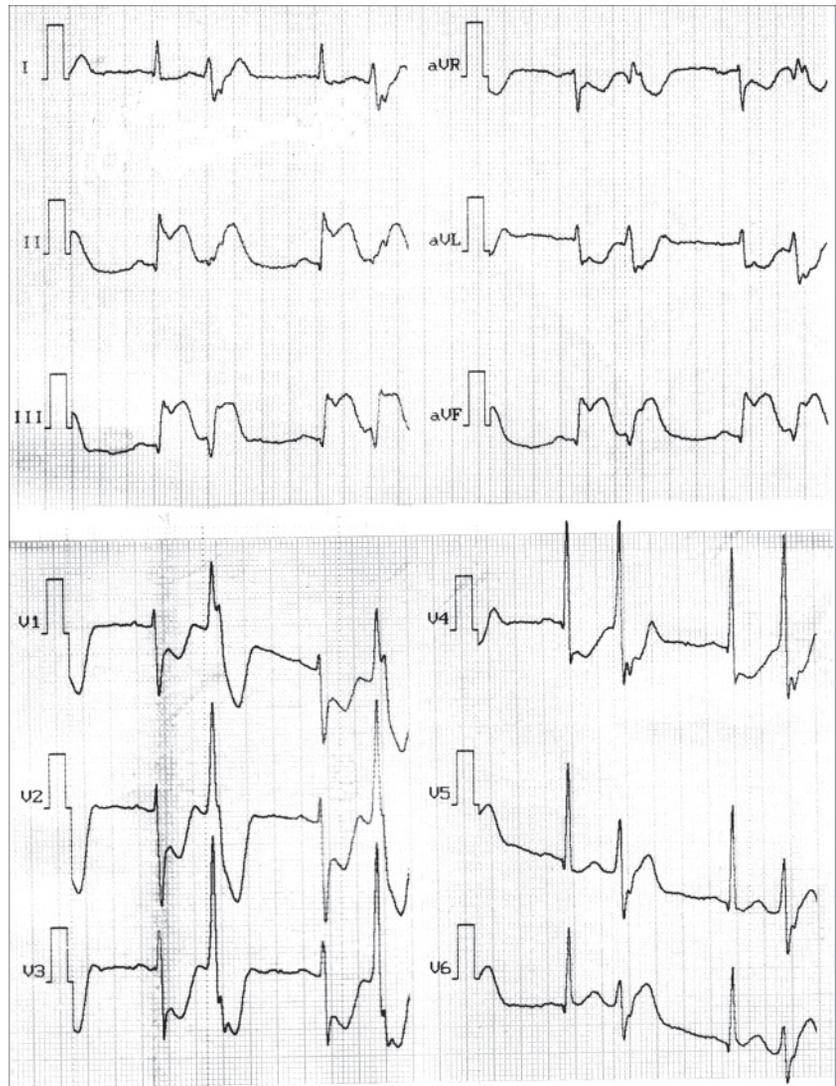


Рис. 1. ЭКГ больной Б. в острой стадии инфаркта миокарда.

ния с урежением ритма по монитору. Реанимационные мероприятия эффекта не дали.

Клинический диагноз: ишемическая болезнь сердца (ИБС): ОИМ от 26.02.08 с локализацией в области задней и боковой стенок ЛЖ с переходом на заднюю часть межжелудочковой перегородки. Сопутствующее заболевание: опухоль толстой кишки. Резекция толстой кишки в сентябре 2007 г. Осложнения: острая сердечная недостаточность III класса по шкале Killip, отек легких (26.02.08). Нарушение ритма сердца по типу желудочковой экстрасистолии. Острая дисфункция синусового узла 03.03.08.

Патолого-анатомический диагноз: основное заболевание — рак поперечной ободочной кишки, резекция толстой кишки в сентябре 2007 г. Множественные метастазы умеренно дифференцированной аденокарциномы в лимфатические узлы ворот печени и во все доли печени; осложнение — гиперкоагуляционный ПНС, асептический тромбоз створок митрального клапана, тромбоз мелких ветвей коронарных артерий, трансмуральный инфаркт миокарда задней и боковой стенок ЛЖ и прилежащей части межжелудочковой перегородки, паренхиматозная дистрофия и малокровие внутренних органов, тромбоз вен клетчатки малого таза, тромбоз мелких ветвей легочной артерии, геморрагический инфаркт верхней доли правого легкого, острые эрозии желудка.

Таким образом, при вскрытии обнаружен трансмуральный инфаркт миокарда при отсутствии коронаро-

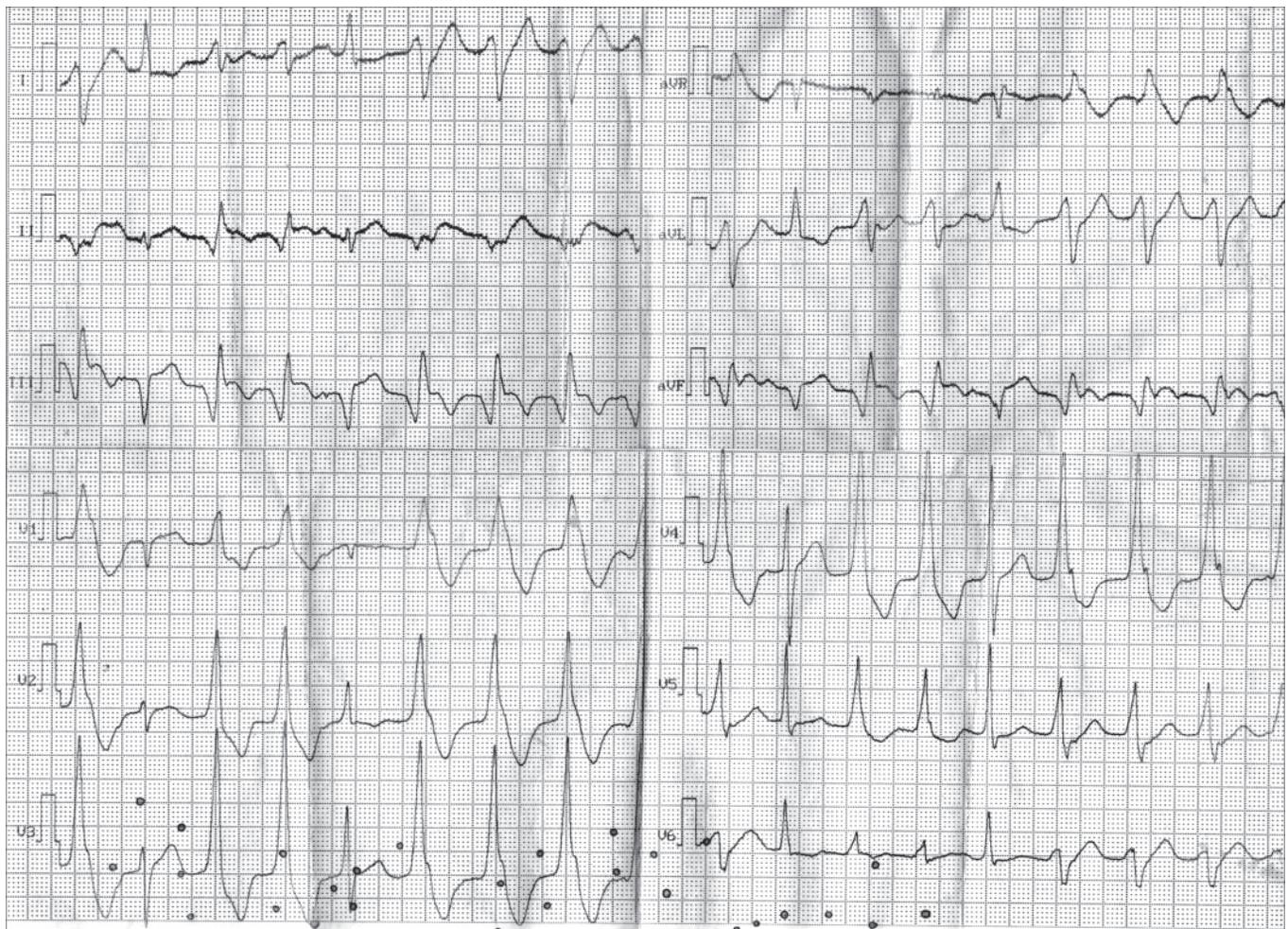


Рис. 2. Динамика ЭКГ у больного Б.

склероза и выраженный метастатический процесс. При гистологическом исследовании в мелких ветвях коронарных артерий множественные обтурирующие тромбы. Следовательно, основным заболеванием является рак толстой кишки с метастазами, осложненный гиперкоагуляционным ПНС с развитием инфаркта миокарда.

Итак, имеет место расхождение диагноза по нозологической форме, поскольку нами ОИМ расценен как форма ИБС, в то время как не имеют отношения к ИБС повреждения миокарда, развивающиеся при ПНС, что особо оговаривается в МКБ-10. В таких случаях ишемии миокарда, ОИМ, варианты кардиосклероза указывают в диагнозе в рубрике «Осложнения основного заболевания» или (когда это диктует логика построения диагноза) в составе проявлений основного заболевания.

У нас не возникло сомнения в атеросклеротической природе ОИМ, так как наш больной был пожилого возраста с типичным стенокардитическим синдромом, классической картиной ОИМ, в медицинской документации не было указаний относительно стадии заболевания кишечника, объема выполненного хирургического вмешательства и по тяжести состояния больного мы не форсировали обследование желудочно-кишечного тракта. Справедливости ради, однако, следует сказать, что, даже имея соответствующую медицинскую документацию, надо обладать достаточной смелостью, чтобы связать ОИМ у пожилого пациента с ИБС, выходящей за рамки коронарной болезни сердца.

В данном случае диагностическая ошибка не повлияла на исход заболевания, но в дальнейшем, если бы больной был переведен в кардиологическое отделение,

нозологическая принадлежность играла бы решающую роль в определении тактики ведения больного.

Приведенное наблюдение наглядно показывает, что не каждый ОИМ обусловлен коронарным атеросклерозом. Следует вспомнить высказывание E. Braunwald [7] о том, что этиология ИБС многообразна. Одной из причин дефицита перфузии может быть тромбоз коронарных артерий в результате гиперкоагуляционных синдромов. Эта история болезни является примером паранеопластической гиперкоагуляции.

ПНС у онкологических больных проявляется нарушением гемостаза со склонностью к гиперкоагуляции и развитием тромботических осложнений [8]. Еще с середины прошлого века известно возникновение тромбозов глубоких вен при опухолях. В свое время известный французский клиницист A. Trousseau [9] на основании беспричинного тромбоза вен голени предположил у себя рак желудка. Предчувствие и интуиция не обманули его: Трусс умер от рака желудка.

По некоторым данным, приблизительно у трети больных раком тела и хвоста поджелудочной железы при аутопсии обнаруживали флеботромбозы. Паранеопластические флеботромбозы отличаются мигрирующим характером, рецидивирующим течением, устойчивостью к антикоагулянтной терапии, нередко сопровождаются развитием легочных эмболий. Подобная клиническая ситуация должна служить поводом к проведению онкологического поиска, особенно при наличии других проявлений, которые могут иметь паранеопластический характер (лихорадка, артралгии и др.). В случаях своевременного радикального удаления опухоли возможно стойкое излечение от рецидивирующих тромбозов.

В основе тромботических процессов при опухолевых заболеваниях лежат тромбоцитоз, а также продукция опухолью фибринопептида А (маркер опухоли), количество которого может быть пропорционально размеру опухоли [10]. Исследования на крысах показали, что определение пептидного спектра плазмы может служить чувствительным методом диагностики интоксикации ядами (фосфорорганические соединения) [11].

Активация системы гемостаза у онкологических больных реализуется путем воздействия тканевого тромбопластина на факторы VII и X. Многие опухолевые клетки продуцируют большое количество тканевого тромбопластина и особого «ракового прокоагулянта», которые способны активировать факторы VII и X. У значительной части онкологических больных отмечается выраженное повышение содержания их в плазме [12].

Более типичным гематологическим ПНС считают тромбоцитоз (количество тромбоцитов в крови более $450 \cdot 10^9/\text{л}$), который встречается при опухолях любой локализации (легкие, желудок, кишечник) и представляет собой фактор риска развития тромботических осложнений у больных со злокачественными опухолями. В то же время, несмотря на значительное увеличение количества тромбоцитов, возможны геморрагические осложнения ввиду их функциональной неполноценности.

В описанном наблюдении тромбоцитоз отсутствовал, поэтому гиперкоагуляционный синдром представляется связанным с гиперпродукцией компонентов противосвертывающей системы крови и, возможно, эндотелиальной дисфункцией вследствие «раковых» метаболических нарушений.

Приведенное наблюдение наглядно демонстрирует необходимость подробного изучения предыдущей медицинской документации и после стабилизации состояния проведения комплексного обследования больного с уче-

том сопутствующей патологии; так, у нашего больного необходимо было выполнение колоноскопии с последующей коррекцией тактики ведения онкологом (проведение химиотерапии либо резекция толстой кишки с трансплантацией печени).

Таким образом, у больных, имеющих онкологическое заболевание, при первичной манифестации любой болезни, в том числе и коронарной, следует иметь в виду возможность того, что такая симптоматика может быть проявлением ПНС.

В связи с этим следует обращать внимание на лабораторные признаки гиперкоагуляции, иммунологические параметры, в том числе онкомаркеры. В дебюте стенокардии, т.е. полтора года назад, следовало также провести исследование лабораторных показателей, ультразвуковое исследование органов, в которые чаще метастазирует рак этой локализации (в данном случае печени). Должна была насторожить гипохромная анемия (вероятнее всего, железодефицитная, в связи с чем необходимо было оценить показатели сывороточного железа, общую железосвязывающую способность сыворотки, ферритин).

Обобщая представленные данные, можно констатировать, что проведенное за полтора года до развития ОИМ хирургическое вмешательство по поводу рака было не радикальным, индикатором чего послужил ПНС по типу симптомокомплекса стенокардии. В этом случае от врача, к которому обратится больной, зависит дальнейшая онкологическая программа (присоединение химиотерапии, лучевой терапии). Знание терапевтами и кардиологами масок ПНС позволит у больных ИБС расширить дифференциально-диагностический поиск, выходящий за рамки ИБС, и поставить перед онкологом вопрос о пересмотре стадии злокачественного новообразования, а следовательно, и выборе стратегии ведения больного.

Контактная информация:

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Кафедра терапии

Лазутина Ольга Михайловна — канд. мед. наук, доцент кафедры; e-mail: olga-lazutina@mail.ru, тел. 8(903)223-15-26

Маркова Людмила Ивановна — д-р мед. наук, проф.

Белая Ольга Леонидовна — д-р мед. наук, проф.; e-mail: olgabelava@km.ru

Радзевич Александр Эдуардович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой.

Городская клиническая больница № 52

Безпрозванный Андрей Борисович — зав. отд-нием кардиореанимации.

Варьясин Валерий Викторович — канд. мед. наук, зав. патолого-анатомическим отд-нием.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Дворецкий Л.И.** Паранеопластические синдромы. Consilium. Medicum. Справочник поликлинического врача. 2003; 3(3): 71—92.
2. **Дедкова Е.М., Рабэн А.С.** Паранеопластические заболевания. М.: Медицина, 1977.
3. **Гусева Н.Г.** Ревматические болезни и опухоли. Паранеопластический синдром. Новый медицинский журнал. 1998; 3—4: 8—10.
4. **Вермель А.Е.** Паранеопластические синдромы. В кн.: БМЭ. М.; 1982; 18: 316.
5. **Лорие Ю.И., Вермель А.Е., Поддубная И.В.** Неспецифические синдромы в клинике злокачественных новообразований. Клиническая медицина. 1972; 4: 60—9.
6. **Вермель А.Е.** Лимфогранулематоз: актуальные проблемы клиники, диагностики, лечения. Клиническая медицина. 1997; 3: 8—11.
7. **Cohn P.F., Braunwald E.** Chronic ischemic heart disease. In: Braunwald E., ed. Heart disease. 2-nd ed. Philadelphia. Saunders; 1984: 334.
8. **Thayalasekaran S., Liddicoat H., Wood E.** Thrombophlebitis migrans in a man with pancreatic adenocarcinoma: a case report. Cases J. 2009; 2: 6610.
9. **Trousseau A.** Clinique medicale de Hotel-Dieu de Paris. Paris; 1861; vol. 1—2.
10. **Villanueva J.** et al. Correcting common errors in identifying cancer-specific serum peptide signatures. J. Proteome Res. 2005; 4(4): 1060—72.
11. **Краснов И.А., Подольская Е.П., Гончаров Н.В., Бабаков В.Н.** и др. Изменения спектра производных фибринопептида в плазме крови при действии *o*-изобутил-*s*-(2-диэтиламиноэтил) метилтиофосфоната. Научное приборостроение. 2008; 18(4): 29—36.
12. **Воробьева Л.И.** Тромбоземболические осложнения у больных онкологического профиля. Онкология. 2002; 4(2): 70—3.

Поступила 28.09.12