

Синдром Марі-Бамбергера

Л.Н. Приступа, д.м.н., професор; В.В. Дитко, Сумський державний університет, медичний інститут



Гіпертрофічна остеоартропатія (ГОА) відома ще з античних часів і вперше згадується Гіпократом вже у V ст. до н. е. Проте вивчення тріади симптомів «барабаних паличок» з «годинниковими скельцями» («пальців Гіпократа») з артралгіями та періоститом довгих трубчастих кісток продовжилося лише в кінці XIX ст. Бамбергером і Марі. До цього часу «пальці Гіпократа» описувало багато клініцистів, але завжди їх виникнення інтерпретувалось як клінічний варіант акромегалії. У 1889 р. Бамбергер описав ГОА у 2 хворих на бронхоектатичну хворобу, у 1890 – Марі у 4 пацієнтів з різними легеневиими патологіями та пов'язав це із захворюваннями органів грудної клітки як пусковим фактором її виникнення. Відтоді ГОА почала носити назву «синдром Марі-Бамбергера». У той же час R. Saunby (1889) описав пацієнта з потовщеннями рук та зв'язок, у якого була виявлена саркома лівої легені. Автор пояснив це як варіант акромегалії, що зумовив виникнення злоякісного новоутворення легень.

У 1904 р. H.E.S. Thompson уперше встановив зв'язок ГОА з бронхогенною карциномою, а через деякий час M. Mendlowitz розширив уявлення про ГОА як патологічний стан, що виникає в асоціації з різноманітними інтраторакальними захворюваннями, включаючи хвороби серцево-судинної та дихальної систем: неоплазму легень, туберкульоз, пневмоконіоз, емпієму, ателектаз, «сині» вади серця, підгострий бактеріальний ендокардит, аневризму аорти та великих гілок, метастази неоплазми в легені.

ГОА – це множинний остеофікуючий періостоз із переважною локалізацією в дистальних фалангах кистей рук. ГОА може бути первинною та вторинною, яка, у свою чергу, буває місцевою та генералізованою. Місцева форма ГОА спостерігається у хворих з геміплегією, аневризмою, інфекційним артритом. Генералізована форма виникає найчастіше під час бронхогенного раку легень (10%), мезотеліоми (50-60%). У той самий час метастатичне ураження легень за наявності пухлин іншої локалізації набагато рідше призводить до виникнення цього синдрому. Як правило, синдром Марі-Бамбергера – це прояв вісцеральної неоплазми, що клінічно не проявляється й локалізована у 90% випадків інтраторакально, причому у 80% – у легенях. Встановлено, що за наявності раку легень, який розвинувся на тлі ідіопатичного фіброзуючого альвеоліту, частота ГОА досягає 95%, а за ураження легеневого інтерстицію без ознак неопластичної трансформації її виявляють у 63% таких хворих.

ГОА може бути паранеопластичним проявом пухлин, що локалізовані й поза межами легень: злоякісна пухлина тимусу, рак стравоходу, товстої кишки, гастринома, саркома легеневої артерії, лімфома та лімфогранулематоз з метастазами у лімфатичні вузли середостіння, тератома, ліпома.

У клініці Мейо протягом 10 років вивчали 1888 пацієнтів, які піддавалися торакотомії з приводу бронхогенних карцином, метастазів у легені (мезотеліоми виключалися), з урахуванням їх віку, статі, типу знайденої пухлини (у тому числі тип клітин, розмір та локалізацію пухлини) та наявності ГОА. Частоту виявлення ГОА залежно від причини

представлено у [таблиці 1](#).

Таким чином, частота виявлення ГОА вища у разі первинного раку легень (10,1%) порівняно з метастатичним ураженням (3,0%), причому ГОА асоціювала з різною частотою з неоплазмою залежно від типу клітин ([табл. 2](#)). Частота її виявлення залежала від морфологічної форми раку легень і становила 14,2% за недрібноклітинного варіанту, 11,8% – аденокарциноми та 5% – дрібноклітинного раку. Загалом ГОА була асоційована з неоплазмою всіх типів клітин, окрім слизових.

ГОА традиційно відносять до неспецифічних, так званих позасерцевих клінічних ознак інфекційного ендокардиту, частота якої може перевищувати 50% у цього контингенту хворих.

Причиною виникнення ГОА може бути застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II, лосартану та валсартану, після відміни яких зміни пальців повністю регресували.

ГОА є непрямим маркером вживання наркотиків, що можна пояснити властивими наркоманам варіантами ураження легень або інфекційним ендокардитом. Проте зміну дистальних фалангів пальців за типом «барабаних паличок» описують у споживачів не тільки внутрішньовенних, а й інгаляційних наркотиків. Її реєструють у ВІЛ-інфікованих, причому у хворих як з ураженими легенями, так й інтактними. У ВІЛ-інфікованих дітей поява «пальців Гіппократа» – ймовірна вказівка на легеневий туберкульоз.

Стосовно патогенезу існує низка теорій, хоча єдиної визнаної немає. Розвиток ГОА за наявності раку легень пов'язують з гіперпродукцією гормону росту пухлинними клітинами. Паранеопластичну природу змін дистальних фалангів пальців рук за типом «барабаних паличок» підтверджує зникнення цього клінічного феномена після успішної резекції пухлини легень.

М. Mendlowitz і А. Leslie (1942) вважали, що ГОА є маніфестацією хронічної артеріальної аноксемії, оскільки стійке зниження парціального тиску кисню у крові й розвиток тканинної гіпоксемії мають важливе значення у її розвитку. Клінічно цей зв'язок підтверджує не тільки висока частота даної клінічної ознаки у хворих на хронічні захворювання легень з дихальною недостатністю, а й не один раз описана можливість зникнення його після трансплантації легень (наприклад, у дітей з муковісцидозом, коли зміни пальців рук регресували протягом перших 3 місяців після трансплантації легень). Детальне вивчення патогенезу ГОА у разі хронічної дихальної недостатності дозволило уточнити деякі механізми її розвитку. Гіпоксія індукує активацію тканинних факторів росту: тромбоцитарного, судинного, фактора росту гепатоцитів. Зв'язок росту активності останнього зі зниженням парціального тиску кисню в артеріальній крові вважають найбільш очевидним.

Поряд з цим «пальці Гіппократа» спостерігають під час захворювань, що безпосередньо не зумовлюють зниження парціального тиску кисню в артеріальній крові й зменшення інтенсивності його транспорту до периферичних тканин. Тому поряд з теорією артеріальної аноксемії висунуто ще низку теорій.

У 1889 р. Марі запропонував теорію «селективної абсорбції токсинів» з уражених тканин. Cudkowicz і Armstrong (1953) відмітили гіперплазію стінок бронхіальних артерій та звуження їх просвіту проксимально до артеріально-пульмональних анастомозів, що зумовлювало спазм і зниження їх функції у пацієнтів з неоплазмою легень, асоційованою з ГОА. Причому ці зміни були відсутні у здорових та хворих з новоутворенням легень без асоціації з ГОА. Т. Semple і R.A. McCluskie (1955) зробили висновок, що такі зміни з боку судин призводять до ішемії периферичних нервових волокон легень, що, у свою чергу, впливає на утворення системних артеріовенозних анастомозів у легенях, і це було інтерпретовано як пусковий фактор маніфестації ГОА.

У 1943 р. В.М. Fried стверджував, що ГОА – результат диспитуїтаризму у таких пацієнтів, а Гінсбург (1962) – що вона пов'язана з гіперекскрецією естрогенів, оскільки їх рівень удвічі вищий за наявності бронхогенної карциноми, асоційованої з ГОА, ніж у здорових і хворих на аденокарциному, але без ГОА. Неідентифікованою залишається лише

субстанція, що виділяється гіпофізом та стимулює формування ГОА.

Нейрогенна теорія полягає у тому, що білатеральна цервікальна ваготомія в експерименті на собаках зумовлює розростання сполучної тканини, що призводить до загальних періостальних змін. Ваготомія (або порушення окремих гілок вагусу) виникає за пульмонектомії. W.C. Diner (1962) описує появу симптомів ГОА після інтраторакальної ваготомії у хворого, оперованого з приводу назофарингеальної лімфоепітеліоми з метастазами в легені.

Встановлено також взаємозв'язок ГОА з рівнем судинного ендотеліального фактора росту (VEGF). Так, у хворих на рак легень, асоційований з ГОА, рівень VEGF підвищувався (медіана 411.4; діапазон 164.2-959.5 пг/мл), а у пацієнтів без ГОА був на нижчому рівні (медіана 74.5; діапазон 13.2-205.4; $p < 0,001$), що свідчить про залучення цього цитокіну до патогенезу виникнення ГОА. R.W. Ward (1995) за допомогою позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) досліджував обмін глюкози у хворих з ГОА у взаємозв'язку з рівнем тромбоцитарного фактора росту (PDGF), що стимулює обмін глюкози шляхом посилення гліколізу, а також проліферацію мезенхімальних та позмугованих м'язевих клітин, хемотаксис фібробластів, поліморфноядерних лейкоцитів і моноцитів. На [рисунок 1](#) представлено результати дослідження за допомогою ПЕТ вмісту глюкози у хворого на бронхогенну пухлину легень з ГОА, які демонструють підвищення гліколізу у потовщених тканинах пальців. Термографія показала підвищення температури у кінчиках пальців, а радіоактивне ізотопне сканування продемонструвало збільшення капілярного кровотоку за рахунок вазодилатації замість судинної гіперплазії.

ПЕТ дає цінну інформацію відносно патогенезу цієї класичної маніфестації неоплазми легень, оскільки посилений гліколіз – біохімічна ознака багатьох новоутворень. Проте специфічна причина високого рівня гліколізу невідома, тому продовжує вивчатися транспорт глюкози, активність ферментів гліколізу на тлі пухлинних процесів, що, очевидно, допоможе встановити деякі патогенетичні аспекти формування ГОА.

Сьогодні жодна з теорій не доказана, механізм специфічних змін пальців і гіперпластичного процесу окістя залишається невідомим, ендокринні субстанції, що продукуються пухлинами, наприклад естроген, адренкортикотропний гормон і гормон росту, вазодилатаційні субстанції, токсини пухлин, порушення з боку вегетативної нервової системи, аутоімунні процеси, а також тривала гіпоксія й тканинна гіпоксемія, залишаються можливими причинами. Набагато складніше пояснити взаємозв'язок ГОА та біліарного цирозу, аневризми дуги аорти, метгемоглобінемії.

Патоморфологічним субстратом формування деформації пальців у вигляді барабанних паличок є набряк м'яких тканин, звуження кровеносних судин, проліферація фібробластів з розростанням колагенових волокон, зумовлені місцевою тканинною гіпоксією, порушеннями вегетативної іннервації і, можливо, впливом продуктів пухлинних клітин. Кісткова структура нігтьових фалангів змінюється лише у дуже тяжких випадках, коли вони стоншуються, а іноді повністю розсмоктуються ([рис. 2](#)).

Окістя вражається переважно у кінцевих відділах довгих трубчастих кісток (найчастіше передпліч, гомілок), а також п'ясткових, плеснових кісток, фалангів пальців. Періостальні нашарування оточують кістку з усіх боків, мають гладеньку або дещо шершаву поверхню й досить швидко осифікуються, а з часом зливаються з діафізом кістки в єдину кісткову масу. Далі розвивається сполучнотканинна гіперплазія суглобової капсули з ознаками неспецифічної дегенерації суглобового хряща, а в порожнині суглоба накопичується прозора рідина жовтого кольору.

Клінічні прояви. Паранеопластичне походження змін дистальних фалангів пальців рук за типом «барабанних паличок» можна припускати за умови швидкої їх появи (особливо у пацієнтів без дихальної, серцевої недостатності й за відсутності інших причин гіпоксемії), а також за їх поєднання з іншими можливими позаорганими, неспецифічними ознаками злоякісної пухлини: збільшенням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), змінами картини периферичної крові (особливо тромбоцитозом), тривалою лихоманкою,

суглобовим синдромом і рецидивними тромбозами різної локалізації.

Клінічні особливості паранеопластичної ГОА:

- передують клінічним проявам раку;
- формування відбувається протягом кількох тижнів/місяців;
- біль відсутній або наявний різкий біль у кістках кінцівок (особливо верхніх), самостійний чи під час натискання на уражену кістку за швидкого прогресування;
- біль не зникає у стані спокою і під впливом лікування нестероїдними протизапальними засобами;
- біль може виникати за відсутності об'єктивних ознак запального процесу в суглобах;
- як правило, періартрикулярні тканини запалені, шкіра над ураженим суглобом потовщена, спостерігають набряки й навіть помірний суглобовий випіт;
- частіше до патологічного процесу втягаються симетричні дистальні суглоби кінцівок;
- «пальці Гіппократа»: деформація пальців обох рук за типом «барабанних паличок», зміна нігтів – «годинникові скельця» (рис. 3, 4);
- нейровегетативні зміни: локальна гіперемія шкіри, підвищена температура тіла, посилене потовиділення;
- ймовірна патологічна пігментація, фіброзні контрактури;
- періостит у ділянці кінцевих відділів довгих трубчастих кісток (передпліч, гомілок), що супроводжується осалгією, артралгією, локальною пальпаторною болючістю.

ГОА під час хронічних запальних захворювань кишечника (хвороби Крона, виразкового коліту) та цирозу печінки може передувати власне «кишковим» та «печінковим» її проявам. У разі цирозу печінки з портальною гіпертензією й прогресуючою дилатацією судин малого кола кровообігу, що призводить до гіпоксемії (так званий легенево-печінковий синдром), ГОА, як правило, поєднується із шкірними телеангіектазіями.

Зміни дистальних фалангів пальців рук за типом «барабанних паличок» найбільш характерні для ідіопатичного фіброзуючого альвеоліту; ступінь їх виразності, яскравість ціанозу нігтьових валиків розглядають як ознаки, що чітко характеризують активність ураження легенів і прогноз захворювання. Частота виявлення «пальців Гіппократа» зростає відповідно до прогресування ураження легенів і залежить від тяжкості дихальної недостатності. За наявності інших захворювань легень зміни дистальних фалангів пальців рук за типом «барабанних паличок» виявляють рідше, як правило, у разі формування стійкої гіпоксемії та на термінальній стадії захворювання. Відносно рано «пальці Гіппократа» з'являються у пацієнтів, що страждають на азбестоз, і це завжди свідчить про високий ризик смерті.

На користь інфекційного ендокардиту у хворого з «пальцями Гіппократа» свідчать висока лихоманка з ознобами, збільшення ШОЕ, лейкоцитоз, анемія, підвищення активності печінкових трансаміназ, різноманітні варіанти ураження нирок. Для підтвердження інфекційного ендокардиту у всіх випадках показане виконання черезстравохідної ехокардіографії.

Рентгенологічні зміни за наявності ГОА:

- субперіостальна проліферація фалангів п'ясткових і плеснових кісток;
- на рівні довгих кісток періостоз детермінує утворення подвійного діафізарного кортикального шару (симптом «трамвайних рельсів»);
- генералізований остеопороз чи остеопороз (рис. 5-8).

Синовіальна рідина: прозора, нормальної в'язкості, <1000 клітин в 1 мл, переважають мононуклеари, ревматоїдний фактор не визначається.

Чутливим методом виявлення ГОА є скінтиграфія кісток, що особливо актуально для оцінки результатів її лікування, оскільки за відсутності змін під час рентгенографії кісток у динаміці лікування є регрес перикортикальних змін під час скінтиграфії. Отже, сканування кісток корисне як моніторинг під час лікування.

Диференційну діагностику за наявності ГОА потрібно проводити з онкологічними і неонкологічними захворюваннями (табл. 3). Наводимо перелік захворювань, за яких

можуть виникати «пальці Гіппократа».

Хвороби дихальної системи:

- назофарингеальна карцинома;
- пухлини легень (найчастіше бронхогенний рак);
- інтерстиціальні захворювання легень (переважно фіброзуючий альвеоліт);
- хронічне обструктивне захворювання легень;
- муковісцидоз;
- бронхоектатична хвороба;
- туберкульоз;
- професійні ураження легень (пневмоконіози, найчастіше – азбестоз).

Хвороби серцево-судинної системи:

- вроджені вади серця синього типу;
- підгострий інфекційний ендокардит.

Хвороби печінки та шлунково-кишкового тракту:

- цироз печінки;
- хвороба Крона;
- неспецифічний виразковий коліт;
- пухлини кишечника.

Хвороби середостіння:

- карцинома стравоходу;
- тимома.

Інші:

- сімейна (вроджена) первинна ГОА;
- тривале перебування у високогір'ї;
- ниркова остеодистрофія;
- тиреоїдна акропатія;
- акромегалія;
- меланома;
- карцинома нирок;
- хвороба Грейвса, таласемія;
- деякі медикаменти;
- наркоманія;
- СНІД.

Таким чином, під час визначення причини зміни дистальних фалангів пальців рук за типом «барабаних паличок» варто розглянути можливість наявності різноманітних захворювань, серед яких основне місце займають захворювання, пов'язані з гіпоксією, що проявляються клінікою серцевої та дихальної недостатності, а також злюкисні пухлини й підгострий інфекційний ендокардит.

Відмінністю синдрому Марі-Бамбергера, що виникає на фоні хронічних неонкологічних захворювань, є те, що характерні зміни пальців рук розвиваються поступово протягом кількох років за відносно задовільного стану хворих і не супроводжуються вираженими артритичними явищами. У випадку раку легень формування «пальців Гіппократа» відбувається протягом кількох тижнів чи місяців з різко вираженим больовим синдромом, причому у деяких хворих воно передуює появі клінічних ознак неопластичного процесу та проявляється єдиним паранеопластичним ревматичним проявом. При цьому, окрім ознак основного патологічного процесу (якщо вони мають місце), спостерігаються загальнотоксичні явища, наростаюче похудіння, ШОЕ. Після радикального лікування пухлини синдром Марі-Бамбергера протягом кількох місяців зникає.

Пахідермоперіостоз – первинна, не пов'язана із захворюваннями внутрішніх органів, уроджена форма ГОА, що нерідко має сімейний характер (пахідермоперіостоз, синдром Touraine-Solente-Gole). У такому разі дефігурація кінцевих фаланг починається у ранньому дитинстві. Діагностують її тільки у разі виключення більшості причин появи

«пальців Гіппократа». Хворі на первинну форму ГОА нерідко скаржаться на болі у ділянці змінених фалангів, підвищену пітливість. Описані спостереження первинної ГОА із залученням пальців тільки нижніх кінцівок. Разом з тим, констатуючи наявність «пальців Гіппократа» у членів однієї родини, необхідно враховувати можливість успадкованих вроджених вад серця (найчастіше – незарощення боталової протоки).

Розвиток пахідермоперіостозу пов'язаний з підвищеним утворенням 17-кетостероїдів, особливо кортизону, і зменшенням продукції альдостерону. Характерною патоморфологічною особливістю цього захворювання є проліферація окістя, поверхня якого стає нерівною. На пізній стадії до патологічного процесу залучається хребет, виникає анкілоз кульшових суглобів, згодом – хребта, що не властиво для ГОА.

Особливості пахідермогіперперіостозу:

- спостерігається головним чином у людей молодого віку (15-30 років), переважно у чоловіків, і характеризується поступовим початком і повільним прогресуванням;
- скарги на загальне нездужання, зниження працездатності;
- потовщення і зморщення шкіри обличчя, очних повік (нагадує обличчя хворого на проказу), кінцівок;
- потовщення дистальних відділів кінцівок за умови збереження нормальної локальної температури тіла;
- нігті у вигляді годинникових скелець;
- гіперплазія сальних залоз;
- білатеральний і симетричний гіперостоз і остеофітоз переважно в метакarpальній та метатарзальній ділянках і фалангах пальців рук і ніг;
- гіпергідроз кистей і стоп;
- осалгії;
- ураження хребта, анкілоз кульшових суглобів;
- рентгенологічно: періостози довгих трубчастих кісток, акроостеоліз;
- підвищення рівня естрогенів у чоловіків.

Деформація нігтьових фалангів за типом барабанних паличок може формуватися як симптом акропатії у хворих з порушенням функції щитоподібної залози, акромегалією, поєднуючись у таких випадках з ураженням кісток (періоститами). Тиреоїдна акропатія також може нагадувати ГОА, однак обов'язково поєднується з екзофтальмом.

Акромегалія, окрім ГОА, характеризується одночасним збільшенням розмірів кистей і стоп. Періостити можуть спостерігатися за наявності багатьох захворювань:

псевдоартриту, синдрому Рейтера, васкуліту, ниркової остеодистрофії та інших, що потрібно враховувати під час проведення диференціальної діагностики. У [таблиці 3](#) представлені стани, що асоціюють із періоститами.

Основний метод лікування паранеопластичної ГОА – радикальне оперативне лікування пухлини. За необхідності проводять променевию терапію та хіміотерапію. Для пригнічення запального процесу застосовують нестероїдні протизапальні препарати, знеболюючі препарати, колхіцин, які здебільшого малоефективні. Описано ефективність памідронату у хворих з ГОА.

Необхідність знання особливостей клінічних проявів і перебігу ГОА продиктована у першу чергу тим, що вони можуть спостерігатися на початкових стадіях розвитку пухлини і бути до певного моменту єдиним клінічним проявом злоякісного процесу, а також проявом багатьох захворювань внутрішніх органів. Знання особливостей клінічних проявів ревматичних паранеопластичних синдромів покращує ранню діагностику злоякісного новоутворення й дає змогу вчасно застосувати найбільш адекватні й ефективні методи лікування ([рис. 9](#)).

[Список літератури знаходиться в редакції.](#)

статья размещена в [номере 22](#) за ноябрь 2007 года, на стр. 32-33