

И.Ю. Головач¹,
Е.Д. Егудина²

¹Клиническая больница
«Феофания» Государственного
управления делами, г. Киев

²ДЗ «Днепропетровская
медицинская академия»
МЗ Украины

СКЛЕРОДЕРМОПОДОБНЫЙ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: РЕВМАТОЛОГИЯ «OVERLAP» ОНКОЛОГИЯ

Резюме

В обзорной статье проведен анализ сосуществования системной склеродермии, паранеопластических реакций и злокачественных опухолей. Иммунные реакции, участвующие в патогенезе системной склеродермии, могут способствовать развитию онкологической патологии, поэтому пациенты с факторами риска этого заболевания требуют тщательного наблюдения за возможным неопластическим процессом. С другой стороны, симптомы системного склероза могут быть маской различных видов злокачественных новообразований. Дифференциация между идиопатической формой системной склеродермии, склеродермоподобным паранеопластическим синдромом и развитием рака на фоне аутоиммунной патологии вызывает множество трудностей. Пациенты с системной склеродермией, особенно старшего возраста, при высокой активности заболевания, быстропрогрессирующем и атипичном течении, высоком титре антител к аутоантителам, нетипичной капилляроскопической картине должны быть подвержены более тщательному диагностическому поиску и контролю по поводу онкологической патологии, особенно если пациент проявляет признаки и симптомы обоих состояний.

Ключевые слова

Системная склеродермия, паранеопластический процесс, склеродермоподобный синдром, онкологические заболевания, диагностика.

Системная склеродермия (прогрессирующий системный склероз) (ССД) — это стадийно протекающее полиорганное заболевание с характерными вазоспастическими сосудистыми атаками по типу синдрома Рейно и облитерирующей васкулопатией с ишемическими нарушениями, при котором развиваются специфические аутоиммунные расстройства, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением коллагена в тканях [5, 41]. Клинические и патологические проявления заболевания являются результатом трех различных, но параллельных процессов:

- 1) нарушения работы врожденного и приобретенного звеньев иммунной системы, приводящего к аномалиям гуморального (синтез аутоантител) и клеточного иммунитета;
- 2) фибропролиферативной васкулопатии сосудов малого калибра;
- 3) дисфункции фибробластов, приводящей к избыточному накоплению коллагена и других матричных компонентов в коже, кровеносных сосудах и внутренних органах [30].

Однако характерные клинические признаки ССД могут маскировать онкологические заболе-

вания, а паранеопластический процесс нередко маскируется под симптомы ССД.

Неопластические заболевания и ревматические синдромы. Сосуществование ревматических и неопластических процессов широко дискутируется. Общеизвестно, что хроническое течение ревматических заболеваний (дерматомиозит, синдром Шегрена, системный склероз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и др.) путем иммунологической стимуляции может способствовать канцерогенезу. Генетические факторы окружающей среды (вирусы, химические вещества, радиация) и изменения иммунологического контроля могут быть причиной развития как ревматических, так и паранеопластических синдромов [2, 17]. В научной литературе хорошо представлены данные о сосуществовании ревматических заболеваний с новообразованиями различной локализации. С одной стороны, онкологические заболевания могут вызывать паранеопластические ревматические синдромы, а с другой — они могут быть осложнением ревматического заболевания [38].

Паранеопластический синдром — это симптом или совокупность симптомов, которые

вторичны по отношению к первичному онкологическому процессу. Эти симптомы могут быть вызваны веществами, секретируемыми опухолью (гормонами и другими биологически активными веществами), или обусловлены реакцией иммунной системы на опухолевые клетки (аутоиммунные реакции, образование иммунных комплексов, супрессия иммунной системы), что вовлекает в патологический процесс различные органы и системы, расположенные дистантно от первичного очага или метастазов [2].

В литературе есть множество сообщений о существовании новообразований и паранеопластических ревматических синдромов, таких как дерматомиозит и полимиозит, ревматическая полимиалгия, эозинофильный фасциит, узелковая эритема, синдром Шегрена с моноклональной гаммопатией, стероидорезистентный лейкоцитокластический васкулит, асимметричный артрит у пожилых пациентов, артрит с моноклональной гаммопатией, сакроилеит, болезнь Стилла у взрослых, антифосфолипидный синдром, смешанная криоглобулинемия, феномен Рейно у пациентов в возрасте 50 лет и старше и системная склеродермия (ССД) [4, 24, 29, 47, 48]. С другой стороны, некоторые хронические ревматические заболевания, такие как ревматоидный артрит, синдром Шегрена, дерматомиозит, гигантоклеточный височный артериит, системная красная волчанка, ССД, относятся к предраковым состояниям [12, 13, 37, 50, 51], то есть к состояниям или поражениям, которые предрасполагают к развитию злокачественной опухоли, увеличивают риск малигнизации отдельных тканей или органов, а одним из важных механизмов, стимулирующих его развитие, является активация иммунной системы.

Ревматические паранеопластические синдромы. Паранеопластический синдром может предшествовать появлению локальных симптомов злокачественной опухоли (иногда на несколько лет), возникать одновременно с ним или же развиваться уже после установления опухолевого процесса или же появляться при рецидиве неоплазмы. При этом паранеопластический процесс не находится в прямой зависимости от объема опухоли и количества метастазов [2].

Часто бывает трудно отличить паранеопластические состояния от первичного идиопатического заболевания, что требует глубокой дифференциации, специфических исследований, врачебного опыта и мастерства. Считается, что наличие паранеопластического синдрома является прогностически неблагоприятным состоянием для течения злокачественного новообразования [11-13]. Одновременно с выздоровлением/излечением симптоматика

ревматического заболевания исчезает, а ее повторное появление может указывать на рецидив неоплазмы [39].

Предрасположенность к любым, в т.ч. и злокачественным, процессам определяется генетической предрасположенностью, которая при наличии триггерных агентов (инфекции, химические вещества) приводит к различным аутоиммунным проявлениям болезни. С одной стороны, в ревматологии считается доказанной этиологическая и триггерная роль вирусов, в частности групп гепаденовирусов, ретровирусов и др. С другой стороны, хорошо известна вирусная теория онкогенеза. Доказано участие вирусов в развитии определенных опухолей в эксперименте и клинике у животных и человека. У человека этиологическая роль вирусов доказана при Т-клеточных лейкозах, лимфомах, раке печени, раке матки и др. Обсуждаются онкогенный потенциал вирусов и механизмы его проявления. Вероятно, можно говорить и о ревматогеном потенциале вирусов, которым свойственно вызывать иммунные, аутоиммунные реакции и заболевания ревматического профиля. Особое внимание уделяется тем вирусам, которые вызывают развитие как опухолей, так и ревматических болезней. Это прежде всего вирусы гепатита В и С, ДНК-содержащие вирусы Эпштейна — Барр, группы РНК-содержащих вирусов, особенно ретровирусы, и др. [1].

Ревматические паранеопластические синдромы индуцируются такими факторами, как гормоны, цитокины, пептиды, аутокринными и паракринными медиаторами, экскретируемые злокачественной опухолью [25, 56]. Поскольку неопластические клетки не подвергаются апоптозу, они могут быть источниками различных аутоантигенов, которые вызывают дисфункцию иммунной системы, что проявляется в стимуляции выработки аутоантител или цитотоксических лимфоцитов. Циркулирующие аутоантитела, иммунные комплексы или сенсibilизированные Т-лимфоциты вместе с медиаторами, экскретируемыми новообразованием, могут повреждать эндотелиальные клетки и/или мезенхимальную ткань [39, 40]. Противоопухолевое лечение препаратами и/или ионизирующее излучение также могут оказывать ятрогенное действие и приводить к ревматическим поражениям [18]. Так, особую форму ассоциации ревматических и опухолевых заболеваний представляет постхимиотерапевтический лекарственный синдром, который развивается через 2-16 месяцев после проведенной по поводу злокачественной опухоли комбинированной химиотерапии (циклофосфамид, метотрексат, флуорацил и др.). Чаще речь идет о появлении

миалгии, артралгии, периартикулярных изменений, теносиновитов, реже — склеродермо- и СКВ-подобных заболеваний. Нередко в этих случаях используется условный термин «пост-химиотерапевтический ревматизм» [1].

Многочисленные данные подтверждают общую концепцию об этиологической или триггерной роли ксенобиотиков и других факторов окружающей среды на фоне генетической предрасположенности к ревматическим и онкологическим заболеваниям в рамках мультифакториального генеза.

Прогресс в развитии новых технологий в последние годы в онкологии и иммунологии позволил идентифицировать более 400 аутоантигенов, среди которых выделены онкопротеины, тумор-супрессорные, пролиферативные и другие антигены, которые могут участвовать в образовании аутоантител и развитии аутоиммунных и ревматических заболеваний. Наиболее значимыми группами антигенов являются:

- онкопротеины (p185, 1тус, с-тус, с-туб);
- тумор-супрессорные антигены (p53);
- пролиферативные антигены (циклины, CENP-F, CDK.U3-RNP);
- онконевральные (Ни, Jo, Ri);
- другие антигены, ассоциированные с онкологическими (MAGE, BACE, SSX) и ревматическими (RNP, Sm) заболеваниями.

Группа аутоантител, характерная для ревматических заболеваний, в частности антитела к ДНК, гистонам, РНП, Ro- и La-антитела, ревматоидный фактор (РФ) и антифосфолипидные антитела (аФЛ), также обнаруживаются у части онкологических больных. С патогенетических и клинических позиций заслуживает внимания тот факт, что повышение аФЛ чаще выявляется у раковых больных с тромбозами. Активация аутоиммунных механизмов у больных злокачественными заболеваниями является основой развития ревматических паранеопластических синдромов и болезней [2, 52].

Онкологические заболевания на фоне ревматических заболеваний

Примером нарушений иммунной регуляции при ревматических заболеваниях, которые могут инициировать неопластический процесс, является синдром Шегрена, ассоциированный с увеличением риска развития неходжкинской лимфомы [22]. У генетически предрасположенных лиц с синдромом Шегрена (с наличием HLA B8, DR2, DR3, DQ), оказавшихся под влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды (УФ, радиация) и перенесших инфекционные процессы (вирусная инфекция, вирус Эпштейна — Барр, цитомегаловирус, вирус гепатита С, ретровирусы), работа иммунной системы претерпевает значимые изменения, такие как

инфильтрация CD4+, CD8+ Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами, плазмоцитами, макрофагами и мастоцитами в слюнных и слезных железах, а также в других органах и тканях, образование аутоантител (антиядерные антитела — SS-A(Ro) и SS-b(La) и антитела к мускариновому рецептору M₃), цитокинов, интерферона γ . Наблюдается пролиферация моноклональных В-клеток, приводящая впоследствии к развитию лимфом. Есть данные о подобных патогенетических построениях при ревматоидном артрите, полимиозите, дерматомиозите, системной красной волчанке и ССД [3, 16, 21, 54, 59].

Этиопатогенез системной склеродермии и склеродермоподобных паранеопластических синдромов

Системный склероз и склеродермоподобные синдромы характеризуются сложными иммунными нарушениями, повреждением сосудов и активированием фибробластов с избыточной продукцией внеклеточного матрикса. Развитие этих заболеваний связано со сложными взаимодействиями между эндотелиальными клетками, лимфоцитами, макрофагами, фибробластами, а также с действием ряда медиаторов, включая цитокины, хемокины, факторы роста, секретируемые воспалительными и мезенхимальными клетками, последние играют важную роль в развитии фиброза [58].

Сегодня установлено, что иммунологические патогенетические реакции при ССД также могут способствовать развитию злокачественных новообразований [36]. Высокие концентрации профибротических цитокинов, участвующих в патогенезе ССД, таких как трансформирующий фактор роста β (TGF- β), можно обнаружить также при некоторых раковых заболеваниях (например, рак молочной железы, яичников, почек) [33]. Как ССД, так и склеродермоподобные паранеопластические синдромы могут быть инициированы различными экзогенными факторами, включая триптофан [53], кремневую пыль, ароматические углеводороды, алифатические растворители, хлорированные углеводороды, винилхлорид, трихлорэтилен, эпоксидные смолы, карбидопа, пентазоцин, кокаин, фенфлурамин, D-пеницилламин. Некоторые из веществ, такие как органические растворители, могут одновременно являться фактором риска и неопластического заболевания, и ССД, например силиконовые грудные имплантаты [18, 35]. Обнаружено, что в популяции женщин с силиконами грудными имплантатами увеличивается относительный риск ССД [10]. Доказаны токсический и адьювантный механизмы действия, возможны также мутагенный и стимулирующий эффекты химических факторов.

Ассоциация между ССД и неопластическими заболеваниями

Связь между неоплазмой и ССД, осложненной фиброзом легких, была впервые описана в 1953 году [62]. Частота рака у пациентов с ССД колеблется в пределах 3-7% [3], а в некоторых исследованиях достигает даже 11,4% [34]. Стандартизованный коэффициент заболеваемости раком среди таких пациентов в 2,1 раза выше, а для рака легких выше в 7,4-16,5 раза, чем в общей популяции [48]. Стандартизованный коэффициент заболеваемости гемопоэтическими раковыми заболеваниями составил 2,3, первичного рака печени — 3,3, а немеланомного рака кожи — до 3,3 [47].

Наиболее частыми злокачественными новообразованиями, ассоциированными с ССД, являются рак легких и молочной железы, а также новообразование гемопоэтической и лимфатической систем. Пожилой возраст при диагностике ССД признан значимым фактором риска озлокачествления [42]. Была также описана взаимосвязь между продолжительностью течения склеродермии и типом карциномы [6]. Системный склероз на ранней стадии связан с развитием рака молочной железы, а через 10 лет — с раком легких. Интересно, что новообразование, которое наиболее часто встречается у пациентов с ССД — рак легкого, не связан с курением сигарет [43], а наиболее частым типом карциномы является мелкоклеточная [60].

P. Bielfeld (1996) описал 21 случай злокачественных поражений у пациентов с ССД: у восьми пациентов развитие опухоли предшествовало развитию ССД в интервале 3-24 года, в пяти случаях оба заболевания были диагностированы в один год. У восьми пациентов возникновение ССД предшествовало манифестации новообразования в течение 5-20 лет накануне. В случае лимфомы химиотерапия, которая привела к ремиссии, облегчила симптомы ССД, тогда как бластный кризис у пациентов с хроническим миелобластным лейкозом усугубил симптомы склеродермии [8].

Следует отметить особую связь ССД и онкогематологических заболеваний. Так, имеются данные об одновременном возникновении ССД и миелобластного лейкоза, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы Беркитта, а также иммуноцитарной лимфомы [8, 28].

Исследование, проведенное в Австралии, продемонстрировало, что риск развития рака (особенно рака легких) увеличивается у пациентов со ССД по сравнению с общей популяцией. Не было различий между пациентами с лимитированной и диффузной ССД, также не было никакой связи между распространенностью рака и наличием антицентромерных анти-

тел (ACA) или антитопоизомеразных I антител (анти-SCI-70). Продемонстрировано, что в большинстве случаев ССД манифестирует после диагностирования карциномы молочной железы, тогда как в случае карциномы легкого склеродермия нередко предшествовала диагностике опухоли [42]. Одновременно в этом же исследовании авторы сообщили, что рак легких встречался в 16,5 раза чаще у пациентов с лимитированной ССД и с наличием антицентромерных антител. Кроме того, было обнаружено, что у 62% пациентов с ССД и фиброзом легких развился рак легких по сравнению с 28% пациентов с ССД, у которых рак не был диагностирован.

Результаты исследования M. Higuchi (2000) [27] показали, что присутствие антицентромерных антител значительно увеличивает риск развития рака у пациентов с ССД, в то время как СОЭ, концентрация лактатдегидрогеназы, γ -глобулина в сыворотке, наличие антиядерных антител, антител к топоизомеразе I не были связаны с риском развития рака при ССД. С другой стороны, результаты, полученные французскими исследователями [34], противоречили этим наблюдениям, поскольку они не обнаружили никакой связи между частотой неопластических поражений и полом, вариантом течения ССД, легочным фиброзом, синдромом Шегрена, наличием антиядерных антител и анти-Sci-70, а также терапией иммунодепрессантами. Аналогичные результаты получены и в исследовании C.T. Derk et al. (2003) [20], которые не отметили различий в присутствии и отсутствии аутоантител у пациентов с ССД с новообразованием и без него.

Было высказано предположение, что анти-Sci-70, обнаруживающиеся у 10-15% пациентов с ССД и направленные против топоизомеразы I, принимают участие в репарации ДНК и могут нарушать репарацию поврежденного генома, тогда как антицентромерные антитела (ACA), обнаруживающиеся у 80% пациентов с лимитированной формой ССД, могут привести к повреждению хромосом. В обоих случаях риск неопластической трансформации возрастает. С другой стороны, избыточная экспрессия E-селектина, наблюдаемая при ССД, которая влияет на эндотелиальные клетки, может способствовать раковой инвазии путем стимуляции ангиогенеза [26]. Кроме того, неопластические клетки могут экспрессировать лиганд E-селектина и присоединяться к эндотелиальным клеткам, «облегчая» метастазирование опухолей, таким образом, ССД может способствовать распространению опухоли [32].

Псевдосклеродерма как паранеопластический симптом может быть индуцирована веществами, секретлируемыми опухолью. Повышен-

ная экспрессия фактора роста соединительной ткани и коллагена типа I наблюдалась у пациентов с раком легких [45]. Сообщалось о склеродермальных поражениях кожи у пациентов с раком желудка, молочной железы, легких, носоглотки, вместе с меланомой и саркомой [9, 44].

Кроме того, пациенты с ССД имеют повышенный риск развития рака вследствие высокой активности болезни и применяемых методов лечения [7, 52]. Повреждение вследствие хронического воспаления и фиброза может привести к злокачественной трансформации клеток в некоторых органах [57]. Например, интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) может способствовать развитию рака легких [31], пациенты с тяжелой рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пищеводом Барретта могут иметь более высокий риск развития рака пищевода [61]. Перекрестный синдром ССД с первичным билиарным циррозом, наблюдаемый более часто у пациентов с лимитированной формой и антицентромерными антителами, является фактором риска развития злокачественных новообразований печени [15].

Склеродермоподобные синдромы могут быть обнаружены у пациентов с РОEMS-синдромом (полинейропатия, органомегалия, эндокринопатия, моноклональная гаммапатия, поражения кожи) — крайне редкий тип плазмоцитомы, представляющий собой локализованное остеосклеротическое поражение. Кроме того, для РОEMS-синдрома характерны хроническая сенсомоторная полинейропатия, органомегалия (гепатоспленомегалия), лимфаденопатия, эндокринопатия в виде гипогонадизма, гинекомастия, адренокортикальная недостаточность, гипотиреоз, сахарный диабет, гиперпаратиреоз, характерной особенностью является также наличие моноклонального белка [55]. Было высказано предположение, что склеродермальные поражения кожи могут возникать из-за дисбаланса между цитокинами с повышенными уровнями провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1, интерлейкин-6 и фактором некроза опухоли α .

Склеродермоподобные поражения кожи и кальцификация подкожной ткани также характерны для синдрома Вернера (прогерия) [55]. Это очень редкое аутосомно-рецессивное расстройство, связанное с преждевременным старением, которое становится очевидным в период полового созревания. Расстройство вызвано дефектом гена WRN, расположенного на коротком плече 8-й хромосомы, и кодирует ДНК-геликазу, что нарушает разделение двухцепочечной ДНК и впоследствии приводит к неправильной репликации и восстановлению. Симптомы синдрома Вернера — это небольшой

рост, потеря и седина волос, катаракта, гипогонадизм, преждевременный атеросклероз, сердечные заболевания, сахарный диабет, остеопороз. Характерной особенностью является геномная нестабильность, приводящая к повышенной вероятности соматических мутаций и более высокой частоте опухолевых поражений, особенно мезенхимальных опухолей, таких как саркомы и менингиомы.

Есть данные литературы, свидетельствующие о том, что генетическая нестабильность может привести к неоплазматическим заболеваниям и ССД. Кроме того, у пациентов с ССД IgG анти-WRN геликазные антитела и их титры коррелируют с уровнями антител против топоизомеразы I, последние были значительно выше при диффузной форме ССД, чем при лимитированной [23].

Поврежденный геном у пациентов с ССД (более высокая доля обломков хромосом, делеция центрических фрагментов, спонтанные нуклеотидные повторения, ломкость хромосом, дополнительно повреждение иммунодепрессантами) способствует развитию канцерогенеза [46]. Пациенты с ССД имели более высокую распространенность средней общей соматической мутации по сравнению с контрольной группой. Кроме того, средняя соматическая мутация чаще встречалась у пациентов с диффузной ССД по сравнению с лимитированной ССД. У пациентов с ССД наблюдалась более высокая доля митотических рекомбинантных мутаций, но корреляции между частотой соматических мутаций и продолжительностью заболевания, возрастом наступления или статусом аутоантител не было обнаружено. Было продемонстрировано, что риск развития рака выше у первой степени родственников пациентов с ССД. Предполагают, что генетический и экологический фактор также оказывают влияние на риск развития как опухоли, так и ССД. Риск в группе исследования составил 27,7% по сравнению с 9% в контрольной группе [49].

Синдром Рейно при неопластических заболеваниях. Одним из наиболее частых паранеопластических синдромов является феномен Рейно. Он может быть первым симптомом ССД, иногда задолго предшествующий поражению кожи и вовлечению внутренних органов. Наличие феномена Рейно у пациентов старше 50 лет, особенно при асимметричном поражении пальцев или прогрессирующем некрозе, может быть паранеопластическим симптомом, предшествующим диагностике новообразования [19]. Есть данные об исчезновении клинических признаков синдрома Рейно после туморэктомии [38].

Чаще всего возникновение синдрома Рейно ассоциировано с неоплазмой легких, яичника,

тонкого кишечника, молочной железы, поджелудочной железы, почек, лимфомы, плазмцитомы или лейкоемией [14, 19]. Этиология феномена Рейно при неопластических заболеваниях неизвестна, определенную роль отводят парапротеинам, криоглобулинам и некоторым цитокинам. Вазодилататоры и симпатэктомию неэффективны, у 80% пациентов развиваются дигитальные некрозы [19]

Системный склероз и онкологические заболевания могут сосуществовать друг с другом. Ключевую роль могут иметь некоторые факторы окружающей среды, такие как, например, гипертриптофанемия или органические растворители, которые могут привести к канцерогенезу и склеродермоподобным изменениям. Кроме того, дефекты восстановления ДНК, такие как при синдроме Вернера, где склеродермоподобные изменения сосуществуют с новообразованиями, могут быть причиной множественных соматических мутаций, приводящих к малигнизации и аутоиммунным процессам. Иммунологические нарушения, ассоциированные с неоплазией, могут вызывать склеродермоподобные поражения, так же как хронический аутоиммунный процесс может вызвать канцерогенез. Некоторые цитостатические препараты индуцируют опухолевые и склеродермоподобные поражения.

Мы хотели бы предложить алгоритм диагностического поиска и оценки паранеопластического процесса, который должен выполняться у всех пациентов в дебюте ССД в зависимости от возраста и пола пациентов (табл.). Этот алгоритм включает в себя комплексное физикальное обследование, в том числе пальпацию передних и задних шейных, надключичных, подмышечных и паховых лимфатических узлов, сканирование кожи на нетипичные поражения, особенно с асимметрией, нечеткими границами, цветовым разнообразием или большим диаметром (>6 мм), тщательный осмотр полости рта, пальпацию щитовидной железы. Для пожилых пациентов с манифестной ССД мы предлагаем повторить колоноскопию или мазок Папаниколау один раз, даже если пациент прошел типичный возраст для рака толстой кишки (>75 лет) или скрининга на мазок Папаниколау (>65 лет). Женщинам должен быть назначен маммографический скрининг на рак молочной железы вне зависимости от возраста. Дальнейший целенаправленный поиск может потребоваться в зависимости от наличия конкретных факторов риска. Следует отметить наличие у таких пациентов «красных флажков» — ситуаций, требующих особого внимания и дополнительных исследований: аутоантитела к РНК-полимеразе III, более старший возраст

начала склеродермии (>50 лет), атипичное течение, отсутствие эффекта от лечения, потеря веса, отягощенный наследственный анамнез по онкологическим заболеваниям. Таким пациентам должна быть назначена обширная визуализация, такая как компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и таза или всего тела, а также лабораторные исследования (электрофорез сыворотки/мочи, опухолевые маркеры).

Таблица. Алгоритм диагностического поиска возможных паранеопластических процессов или злокачественного новообразования при системной склеродермии

Группы риска пациентов с системной склеродермией	Рекомендации
Возраст: любой	Тщательное объективное исследование, включая пальпацию лимфоузлов, щитовидной железы, осмотр ротовой полости и доступных слизистых оболочек
Возраст: впервые выставленный диагноз в возрасте >50 лет	Ограничение курения, инсоляции КФС или ЭФГДС + сигмоидоскопия
Мужчины: любого возраста	Ректороманоскопия, онкомаркеры рака предстательной железы (PSA)
Мужчины: <40 лет	УЗИ яичек
Женщины: любого возраста	УЗИ органов малого таза, осмотр гинеколога, ПАП-тест
Женщины: старше 40 лет	Ежегодная маммография
Факторы риска:	
Курение: 30+ пачко-лет или бросил < 15 лет назад + возраст 55-80 лет	МСКТ органов грудной клетки
Пищевод Барретта	ЭФГДС 1-3 раза в год
Эзофагит	ЭФГДС 1-3 раза в год
Лечение циклофосфаном	Контроль анализа мочи 4 раза в год, цитология мочи, при необходимости — цистоскопия
Лечение микофенолат мофетиллом	Ежегодное исследование кожи дерматоскопом
Особые клинические ситуации:	
Анти-RNA полимеразы III позитивный тест	УЗИ брюшной полости и органов малого таза, УЗИ щитовидной железы, МСКТ с внутривенным усилением органов грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза, КФС, ЭФГДС, ПЭТ КТ, онкомаркеры (СА-125, СА-19-9, РЭА)
Начало дебюта ССД >65 лет	
Агрессивное, атипичное, резистентное к лечению течение ССД	
Потеря веса или выраженные симптомы, не коррелирующие с течением болезни	
Онкологический анамнез в семье или у пациента	

Примечания: ССД — системная склеродермия, КФС — колонофиброскопия, ЭФГДС — эзофагофиброгастроскопия, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, УЗИ — ультразвуковое исследование, ПЭТ КТ — позитронно-эмиссионная компьютерная томография.

Появление симптомов ССД у пожилых пациентов является возможным паранеопластическим склеродермоподобным синдромом, однако не исключено дебютирование первичной ССД в таком возрасте. Кроме того, у пациентов с ССД существует повышенный риск

злокачественных новообразований, некоторые авторы описывают ССД как фактор онкологического риска, своеобразное предопухоловое состояние [52]. Так, обширный фиброз, эффект аутоантител и использование иммунодепрессантов (особенно циклофосфида) связаны

с более высокой частотой развития онкопатологии у пациентов с ССД. В частности, считается, что органы, которые страдают от чрезмерного фиброза, такие как легкие, кожа и даже грудь, подвергаются более высокому риску малигнизации.

Список использованной литературы

1. Оттева Э.Н., Шалашнова Е.Н. Паранеопластические синдромы в ревматологии (лекция) // *Здравоохранение Дальнего Востока*. — 2008. — № 3 (35). — С. 57-67.
2. Проценко Г.А. Паранеопластические синдромы в ревматологической практике // *Укр. ревматол. журнал*. — 2016. — № 63 (1). — С. 33-37.
3. Abu-Shakra M., Guillemin F., Lee P. Cancer in systemic sclerosis // *Arthritis Rheum*. — 1993. — Vol. 36. — P. 460-464.
4. Banaś M., Kotulska A., Kucharz E.J. et al. Zmiany w narządzie ruchu jako pierwszy objaw ostrej białaczki limfoblastycznej: opis przypadku // *Pol. Arch. Med. Wewn*. — 2005. — Vol. 114. — P. 681-683.
5. Barnes J., Mayes M.D. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers // *Curr. Opin. Rheumatol*. — 2012. — Vol. 24 (2). — P. 165-70.
6. Benedek T.G. Neoplastic associations of rheumatic diseases and rheumatic manifestations of cancer // *Clin. Geriat. Med*. — 1988. — Vol. 4. — P. 333-355.
7. Bernal-Bello D., Garcíade T., Guillén-del Castillo A. et al. Novel risk factors related to cancer in scleroderma // *Autoimmunity Rev*. — 2017. — Vol. 16 (5). — P. 461-468.
8. Bielefeld P. Sclerodermie systemique et cancers: 21 observation et revue de la literature // *Rev. Med. Interne*. — 1996. — Vol. 17. — P. 810-813.
9. Botsios C., Ostuni P., Cozzi F. et al. Systemic sclerosis in a patient with recent nasopharyngeal carcinoma: an unusual combination // *Joint Bone Spine*. — 2003. — Vol. 70. — P. 396-400.
10. Brinton L.A., Buckley L.M., Dvorkina O. et al. Risk of connective tissue disorders among breast implant patients // *Am. J. Epidemiol*. — 2004. — Vol. 160. — P. 619-627.
11. Brooks P.M. Rheumatic manifestations of neoplasia // *Curr. Opin. Rheum*. — 1992. — Vol. 4. — P. 90-93.
12. Butler R.C., Thompson J.M., Keat A.C.S. Paraneoplastic rheumatic disorders: a review // *J.R. Soc. Med*. — 1987. — Vol. 80. — P. 168-172.
13. Caldwell D.S., McCallum R.M. Rheumatologic manifestations of cancer // *Med. Clin. North Am*. — 1986. — Vol. 70. — P. 385-417.
14. Carsons S. The association of malignancy with rheumatic and connective tissue diseases // *Sem. Onc*. — 1997. — Vol. 24. — P. 360-372.
15. Cavazza A., Caballeria L., Floreani A. et al. Incidence, risk factors, and survival of hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: comparative analysis from two centers // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 50 (4). — P. 1162-1168.
16. Cibere J., Sibley J., Haga M. Rheumatoid arthritis and the risk of malignancy // *Arthritis Rheum*. — 1997. — Vol. 40. — P. 1580-1586.
17. Ciołkiewicz M., Domysławska I., Ciołkiewicz A., Klimiuk P.A., Kuryliszyn-Moskal A. Coexistence of systemic sclerosis, scleroderma-like syndromes and neoplastic diseases // *Pol. Arch. Med. Wewn*. — 2008. — Vol. 118 (3). — P. 119-126.
18. D'Cruz D. Autoimmune diseases associated with drugs, chemicals and environmental factors // *Toxicol Lett*. — 2000. — Vol. 112-113. — P. 421-432.
19. DeCross A.J., Sahasrabudhe D.M. Paraneoplastic Raynaud's phenomenon // *Am. J. Med*. — 1992. — Vol. 92. — P. 570-572.
20. Derk C.T. Autoantibodies in patients with systemic sclerosis and cancer: a case-control study // *J. Rheumatol*. — 2003. — Vol. 30. — P. 1994-1996.
21. Dey D., Kenu E., Isenberg D.A. Cancer complicating systemic lupus erythematosus — a dichotomy emerging from a nested case-control study // *Lupus*. — 2013. — Vol. 22 (9). — P. 919-927.
22. Fragkioudaki S., Mayragani C.P., Moutsopoulos H.M. Predicting the risk for lymphoma development in Sjogren syndrome // *Medicine (Baltimore)*. — 2016. — Vol. 95 (25). — e3766.
23. Goto M., Okawa-Takatsuji M., Aotsuka S. et al. Significant elevation of IgG anti-WRN (RecQ3 RNA/DNA helicase) antibody in systemic sclerosis // *Mod. Rheumatol*. — 2006. — Vol. 16. — P. 229-234.
24. Haga H.J., Eide G.E., Brun J. et al. Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis // *J. Rheumatol*. — 1993. — Vol. 20. — P. 1335-1339.
25. Hall T.C. Paraneoplastic syndromes: mechanisms // *Semin. Oncol*. — 1997. — Vol. 24. — P. 269-276.
26. Hebbar M., Lassalle P., Janin A. et al. E-selectin expression in salivary endothelial cells and sera of patients with systemic sclerosis. Role of resident mast cell-derived tumor necrosis factor alpha // *Arthritis Rheum*. — 1995. — Vol. 38. — P. 406-412.
27. Higuchi M. Anticentromere antibody as a risk factor for cancer in patients with systemic sclerosis // *Clin. Rheumatol*. — 2000. — Vol. 19. — P. 123-126.
28. Hill C.L., Nguyen A.M., Roder D. et al. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study // *Ann. Rheum. Dis*. — 2003. — Vol. 62. — P. 728-731.
29. Hrycek A., Olszanecka-Glinianowicz M., Życiński P. Dyskusja związana z trudnościami diagnostycznymi w przypadku chorego z toczniem rumieniowatym układowym i następnie rozpoznany rakiem płuc poprzedzonych zawodową ekspozycją na pył krzemowy // *Pol. Arch. Med. Wewn*. — 2007. — Vol. 117. — P. 109-112.
30. Jimenez S.A. Endothelial to mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of Systemic Sclerosis-associated pulmonary fibrosis and pulmonary arterial hypertension. Myth or reality? // *J. Int.Soc. Matrix Biol*. — 2016. — Vol. 1. — P. 51-55.
31. Kang K.Y., Yim H.W., Kim I.J. et al. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis in Korea: results from a single centre // *Scan. J. Rheum*. — 2009. — Vol. 38 (4). — P. 299-303.
32. Koch A.E., Halloran M.M., Haskell C.J. et al. Angiogenesis mediated by soluble forms of E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 // *Nature*. — 1995. — Vol. 376. — P. 517-519.
33. Kong F.M., Ansher M.S., Murase T. et al. Elevated plasma transforming growth factor-beta 1 levels in breast cancer patients decrease after surgical removal of the tumor // *Ann. Surg*. — 1995. — Vol. 222. — P. 155-162.
34. Kyndt X., Hebbar M., Queyrel V. et al. Sclerodermie systemique et cancer. Recherche de facteur predictifs de cancer chez 123 patients sclerodermiques // *Rev. Med. Interne*. — 1997. — Vol. 18. — P. 528-532.
35. Laurent C., Delas A., Gaulard P. et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes // *Ann. Oncol*. — 2016. — Vol. 27 (2). — P. 306-314.

36. Lee P., Alderdice C., Wilkinson S., et al. Malignancy in progressive systemic sclerosis — association with breast carcinoma // *J. Rheumatol.* — 1983. — Vol. 10. — P. 665-666.
37. Mertz L.E., Corm D.L. Vasculitis associated with malignancy // *Curr. Opin. Rheum.* — 1992. — Vol. 4. — P. 39-46.
38. Naschitz J.E., Rosner I., Rozenbaum M. et al. Rheumatic Syndromes: Clues to Occult Neoplasia // *Semin. Arthritis Rheum.* — 1999. — Vol. 29. — P. 43-55.
39. Naschitz J.E., Yeshurun D., Abrahamson J. Arterial occlusive disease in occult cancer // *Am. Heart J.* — 1992. — Vol. 124. — P. 738-745.
40. Nathanson L., Hall T.C. Introduction: paraneoplastic syndromes // *Semin. Oncol.* — 1997. — Vol. 24. — P. 265-268.
41. Pattanaik D., Brown M., Postlethwaite A.E. Vascular involvement in systemic sclerosis (scleroderma) // *J. Inflamm. Res.* — 2011. — Vol. 4. — P. 105-125.
42. Pearson J.E., Silman A.J. Risk of cancer in patients with scleroderma // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — Vol. 62. — P. 697-700.
43. Peters-Golden M. Incidence of lung cancer in systemic sclerosis // *J. Rheumatol.* — 1985. — Vol. 12. — P. 1136-1139.
44. Pineda V., Salvador R., Soriano J. Bilateral breast cancer associated with diffuse scleroderma // *Breast.* — 2003. — Vol. 12. — P. 217-219.
45. Querfeld C., Sollberg S., Huerkamp C. et al. Pseudoscleroderma associated with lung cancer: correlation of collagen type I and connective tissue growth factor gene expression // *Br. J. Dermatol.* — 2000. — Vol. 142. — P. 1228-1233.
46. Roberts-Thomson P.J., Male D.A., Walker J.G. et al. Genomic instability in scleroderma // *Asian. Pac. J. Allergy Immunol.* — 2004. — Vol. 22. — P. 153-158.
47. Rosenthal A., McLaughlin J.K., Gridley G., Nyren O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis // *Cancer.* — 1995. — Vol. 76. — P. 910-914.
48. Rosenthal A.K., McLaughlin J.K., Linet M.S. et al. Scleroderma and malignancy: an epidemiologic study // *Ann. Rheum. Dis.* — 1993. — Vol. 52. — P. 531-533.
49. Sakkas L.I. Cancer in families with systemic sclerosis // *Am. J. Med. Sci.* — 1995. — Vol. 310. — P. 223-225.
50. Sanchez-Guerrero J., Gutien'ez-Urena S., Daller A.V. et al. Vasculitis as a paraneoplastic syndrome: report of 11 cases and review of the literature // *J. Rheumatol.* — 1990. — Vol. 17. — P. 1458-1462.
51. Sela O., Shoenfeld Y. Cancer in autoimmune diseases // *Semin. Arthritis Rheum.* — 1988. — Vol. 18. — P. 77-78.
52. Shah A.A., Rosen L.C. Cancer and Scleroderma: A Paraneoplastic Disease with Implications for Malignancy Screening // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2015. — Vol. 27 (6). — P. 563-570.
53. Silver I., Heyes M.P., Maize J.C. et al. Scleroderma, fasciitis and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — Vol. 322. — P. 874-881.
54. Simon T.A., Thompson A., Gandhi K.K., Hochberg M.C., Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis // *Arthritis Res. Ther.* — 2015. — Vol. 17 (1). — P. 212.
55. Soubrier M.J., Dubost J.J., Sauvezie B.J. POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome // *Am. J. Med.* — 1994. — Vol. 97. — P. 543-553.
56. Szekanecz E., Andras E., Sandor Z. et al. Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases // *Autoimmun. Rev.* — 2006. — Vol. 6. — P. 42-47.
57. Szekanecz E., Szamosi S., Horváth Á. et al. Malignancies associated with systemic sclerosis // *Autoimmun. Rev.* — 2012. — Vol. 11 (12). — P. 852-855.
58. Tamby M.C. New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis // *Autoimmun. Rev.* — 2003. — Vol. 2. — P. 152-157.
59. Wilton K.M., Matteson E.L. Malignancy Incidence, Management, and Prevention in Patients with Rheumatoid Arthritis // *Rheumatol. Ther.* — 2017. — Vol. 4 (2). — P. 333-347.
60. Winkelmann R.K. Lung cancer ad scleroderma // *Arch. Dermatol. Res.* — 1988. — Vol. 280 (Suppl.). — P. S15-S18.
61. Wipff J., Allanore Y., Soussi F. et al. Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52 (9). — P. 2882-2888.
62. Zatuchni J., Campbell W.J., Zarafonitis C.J.D. Pulmonary fibrosis and terminal bronchiolar carcinoma in scleroderma // *Cancer.* — 1953. — Vol. 6. — P. 1147-1158.

Надійшла до редакції 27.08.2018

SCLERODERMA-LIKE PARANEOPLASTIC SYNDROME: RHEUMATOLOGY «OVERLAP» ONCOLOGY

I. Golovach, Ye.D. Yehudina

Abstract

The article presents analysis of coexistence of systemic sclerosis, paraneoplastic reactions and malignant tumors. Immune reactions involved in systemic sclerosis pathogenesis can contribute to the development of cancer pathology, thus, patients with risk factors for this disease require careful monitoring of a possible neoplastic process. On the other hand, the symptoms of systemic sclerosis can be a mask for various types of malignant neoplasms. The differentiation between the idiopathic form of systemic sclerosis, scleroderma-like paraneoplastic syndrome, and the development of cancer on the background of autoimmune pathology causes many difficulties. Patients with systemic scleroderma, especially the elderly, with high disease activity, rapid progression and atypical flow, high antibody titer to autoantibodies, atypical capillaroscopic pattern should be subjected to more thorough diagnostic search and control for oncological pathology, especially if a patient shows signs and symptoms of both states.

Keywords: systemic scleroderma, paraneoplastic process, scleroderma-like syndrome, malignant neoplasms, diagnostics.