

**І.А. Палієнко**  
**С.І. Джулай**

Національний  
медичний університет  
ім. О.О. Богомольця, Київ

## ПАРАНЕОПЛАСТИЧНІ СИНДРОМИ В РЕВМАТОЛОГІЇ

*Висвітлюється проблема вторинних ревматологічних проявів злоякісних пухлин різної природи та локалізації. Описано клінічні прояви, механізми розвитку, особливості терапії паранеопластичного синдрому: гіпертрофічної остеоартропатії, ревматоїдоподібного синдрому, амілоїдного артриту, вторинної подагри, ревматичної поліміалгії, дерматомиозиту/поліміозиту, міастенічного синдрому Ламберта — Ітона, пальмарного фасциту й артриту, синдрому панікуліту та артриту, вузлуватої еритеми, еозинофільного фасциту, склеродермоподібного синдрому, паранеопластичного васкуліту, паранеопластичного акрального васкулярного синдрому, синдрому Рейно, вовчакоподібного синдрому, синдрому симпатичної рефлекторної дистрофії.*

### Ключові слова:

паранеопластичний синдром, ревматологічні захворювання, злоякісні пухлини.

**Паранеопластичний синдром (ПНС)** — клініко-лабораторний прояв злоякісної пухлини, зумовлений не її локальним чи метастатичним ростом, а неспецифічними реакціями з боку різних органів і систем або ектопічною продукцією пухлиною біологічно активних речовин.

Перша згадка про ПНС датується 1890 р., коли французький лікар М. Auche вперше описав зв'язок між злоякісною пухлиною та розладами у периферичній нервовій системі (Santacroce L. et al., 2012).

ПНС виникають у 8% людей з онкологічними захворюваннями, найчастіше — при дрібноклітинному раку легень, молочної залози, при гінекологічних пухлинах та злоякісних новоутвореннях кровотворної системи. ПНС можуть передувати появі пухлини, виявлятися при наявній пухлині або при розвитку її рецидиву. За висловлюванням Є.М. Тарєєва, ПНС несуть в організмі «сторожову функцію» як маркери пухлинного процесу, що назриває.

При ПНС можуть уражатися будь-які органи та системи, але найчастіше — ендокринна, нервова, кровотворна системи, шкіра, суглоби та м'язи.

Патогенез розвитку ПНС залишається до кінця не вивченим. V. Casanelli та співавтори (2008) запропонували три можливих механізми його розвитку:

- ПНС та злоякісна пухлина як результат дії спільного провокуючого фактора (вірус тощо);
- ПНС розвивається безпосередньо як відповідь на продукування пухлиною запальних цитокінів;
- ПНС як реакція гіперчутливості на чужорідні білки, що експресує та виробляє пухлина.

Частими серед ПНС є ревматологічні маски онкологічних захворювань. Це різноманітні синдроми та симптомокомплекси, що мають спільні риси з дифузними захворюваннями сполучної тканини, метаболічними артропатіями та іншими захворюваннями кістково-м'язової системи (Лазовскис І.Р., 1981; Йегер Л., 1986; Дворецкий Ю.С., 2000; Деревянкин Ю.С., Терещенко Ю.А., 2003). Їх аналізу присвячений цей огляд.

### СУГЛОБОВИЙ СИНДРОМ

Артритам пухлинного генезу притаманні гострий початок, асиметричне ураження верхніх чи нижніх кін-

цівок. При цьому суглобовий синдром може поєднуватися з іншими паранеопластичними проявами (серозит, лихоманка, ураження шкіри, зсуви лабораторних показників).

Зазвичай суглобовий ПНС передує діагностиці злоякісної пухлини на декілька місяців (до 2 років) чи з'являється при рецидиві неоплазми (Бортная Т.Н., 2010).

**Гіпертрофічна остеоартропатія (ГОА)** (хвороба П'єра Марі — Бамбергера)

Вважається найбільш типовим та частим проявом ПНС цієї групи. Приблизно 90% випадків цієї патології є паранеопластичними. Існує також первинна ГОА, що має назву *пахідермоперіостоз*.

ГОА характеризується потовщенням дистальних фаланг пальців рук або ніг за типом «барабаних пальчик» та зміни нігтів за типом «годинникових скелець». В основі захворювання лежать явища періоститу та новоутворення кісткових структур. Проявляється сильним пекучим болем у кістках кінцівок, особливо верхніх, набряком і тугорухомістю суглобів пальців, м'язовою слабкістю, циліндричним розширенням дистальної третини кінцівок, що зумовлено розвитком щільного набряку тканин із почервонінням шкіри та місцевим підвищенням температури тіла. Можливі шкірні прояви у вигляді порушення функції шкірних залоз (акне, гіпергідроз, себорея); огрубіння рис обличчя, циліндричні гомілки (слонова нога), птоз верхніх повік, складчаста пахідермія. Синовіальна рідина має незапальний характер.

Особливості паранеопластичної ГОА — сильний біль у кістках та швидко прогресуючий перебіг, хвороба часто супроводжується гінекомастією.

Рентгенологічно виявляють періостальні нашарування на діафізах, частіше — у кістках передпліччя та гомілки, ураження зазвичай симетричні. В аналізі крові часто прискорена швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), підвищена концентрація кісткової фракції лужної фосфатази (ЛФ), тоді як ревматоїдний фактор (РФ) зазвичай відсутній.

**Патогенез.** Вважають, що розвиток проліферативних процесів у дистальних відділах кісток пов'язаний із міграцією туди мегакаріоцитів, що здатні секретува-

ти ростові фактори (судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), тромбоцитарний фактор росту (PDGF), трансформуючий фактор росту (TGF)- $\beta_1$ ), простагландин  $E_2$ , брадикинін, які в нормі інактивуються в легенях. Всі вищезазначені речовини призводять до місцевої активації ендотеліальних клітин, а також підвищують активність фіброblastів та остеобlastів. Важливим у розвитку вторинної ГОА вважають спроможність пухлиною виділяти гормоноподібні речовини (VEGF тощо) (Collinson F.J. et al., 2004).

ГОА асоціюється з такими пухлинами: мезотеліома плеври — 50–60%, бронхогенний рак легені — 10–20%, метастази у легенях із пухлин інших локалізацій, метастази у кістках із пухлин нирок, назофарингеальна карцинома, рабдоміосаркома, лімфогранулематоз, тимома; лейоміома стравоходу, остеогенна саркома, фібросаркома.

ГОА майже ніколи не розвивається при дрібноклітинному раку легені (Мазуров В.И., 2008).

Симптоми паранеопластичної ГОА зазвичай зникають при успішному лікуванні пухлини. Симптоматичне та патогенетичне лікування включає застосування бісфосфонатів, опіатних анальгетиків, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), інгібіторів (фактор некрозу пухлини (ФНП)- $\alpha$ ), gefетинібу (інгібітор рецептора епідермального фактора росту), інгібіторів VEGF та локальну променеви терапію (Pelosof L.C., Gerber D.E., 2010).

### Ревматоїдоподібний синдром

Підвищений рівень виявлення неоплазм у хворих на ревматоїдний артрит (РА) представлено в декількох дослідженнях. При цьому обговорюється роль базисної терапії при РА (цитостатики) у розвитку неоплазм, які можуть виникати через декілька років застосування цих препаратів. Однак швидкопрогресуючий артрит, схожий на РА, може бути раннім проявом прихованої пухлини.

Спільним для РА і ревматоїдоподібного ПНС є розвиток симптомів впродовж від декількох тижнів до кількох місяців. На перший план, виходять такі прояви, як набряк м'яких тканин, обмеження рухливості уражених суглобів та ранкова скутість. Характерними є ознаки хронічного запалення: анемія, прискорення ШОЕ, С-реактивний білок (СРБ).

Характерним для ревматоїдоподібного синдрому є пізній початок захворювання, асиметричне ураження суглобів, переважне ураження суглобів нижніх кінцівок, уникнення залучення до процесу кистей та зап'ястків рук, рентгенологічно — відсутність узурцій та зазвичай — відсутність РФ. Однак відомо, що РФ виявляється у 5–25% хворих на солідні пухлини та може сягати 50% при лімфопроліферативних захворюваннях. Наявність антитіл проти циклічного цитрулінового пептиду (А-ЦЦП) не характерна для ревматоїдоподібного поліартриту (Rasaneli V. et al., 2008).

Патогенез захворювання невідомий. Вивчається роль фактора активації тромбоцитів у розвитку зазначеного стану. Так, у дослідженні J.M. Bennett та співавторів (1976) простежується зв'язок між підвищеним рівнем фактора активації тромбоцитів та розвитком пухлини. Вважається, що фактор активації тромбоци-

тів утворює імунні комплекси і осідає на синовіальній оболонці, викликаючи асептичне запалення.

Дискутуються такі механізми: перехресне реагування між пухлинними антигенами та синовіальною оболонкою; руйнування «антиартритичного» бар'єра пухлиною чи імунною відповіддю на пухлину; аутоімунний феномен, пов'язаний із лімфоцитами гіперплазованих лімфатичних вузлів в оточенні пухлин.

Ревматоїдоподібний синдром зазвичай виникає за 8–12 міс до маніфестації неоплазми й асоціюється з різноманітними пухлинами: дрібноклітинним раком легені (Zupancic M. et al., 2008), аденокарциномою товстої кишки, надгортанним плоскоклітинним раком; аденокарциномою яєчника; недрібноклітинною карциномою; раком молочної залози; віссяноклітинною карциномою, тубулярною аденокарциномою шлунка, веретеноподібною карциномою.

Терапія пацієнтів із поліартритом полягає в лікуванні, спрямованому на приховану пухлину. Відновлення симптомів артриту свідчить про рецидив пухлини (Zupancic M. et al., 2008).

### Амілоїдний артрит

Системний AL-амілоїдоз характеризується патологічним відкладанням легких каппа- чи лямбда-ланцюгів імуноглобуліну в різних органах (частіше — у нирках та серці). Амілоїдна паранеопластична поліартропатія характеризується відкладанням у суглобах  $\beta_2$ -мікроглобулінасоційованого амілоїду, що не є характерним для системного AL-амілоїдозу.

Картина поліартриту дуже схожа з РА. Типовими є двобічне ураження плечових, колінних, променезап'ясткових суглобів, зазвичай відносно безболісне. Частими клінічними ознаками є карпальний тунельний синдром, підшкірне відкладання амілоїду, макроглюсія, кардіоміопатія, нефропатія. Характерна відсутність РФ та нормальні рівні запальних реакцій (ШОЕ, СРБ). Синовіальний випіт незапального характеру включає амілоїдні депозити (Kato H. et al., 2008). Підтвердити діагноз можна за допомогою обстеження кісткового мозку (плазмноклітинна дискразія), електрофорезу плазми крові та сечі (білок Бенс-Джонса), біопсії синовіальної оболонки (Faruk S.O., 2012).

Патогенез первинного AL-амілоїдозу має багато спільного з патогенезом множинної мієломи, що характеризується продукуванням аномальними клонами плазматичних клітин кісткового мозку амілоїдогенних імуноглобулінів. Деякі амінокислоти варіабельних ділянок легких ланцюгів цих імуноглобулінів займають незвичну позицію (трансформація у  $\beta$ -скручування), що визначає схильність до фібрилогенезу.

У хворих на первинний амілоїдоз вміст плазматичних клітин у кістковому мозку підвищений до 5–10% (при нормі до 4%, а при мієломній хворобі — >12%). Плазматичні клітини продукують певний превалюючий тип імуноглобулінів, що виявляється при імуногістохімічному фарбуванні. Легкі моноклональні ланцюги лямбда- чи каппа-ізотопу виявляються в сечі чи крові, але вміст їх нижчий, ніж при мієломній хворобі (Захарова Е.В. и соавт., 2002).

Амілоїдна артропатія асоціюється зі множинною мієломою, хворобою Вальденстрема, В-клітинними лімфомами.

Множинна мієлома та AL-амілоїдоз мають деякі однакові характеристики на геномному рівні, а саме, активація D1 гена цикліну (кислий ядерний білок активнопроліферуючих клітин), що зумовлено 11:14 хромосомною транслокацією. Високодозову хіміотерапію та трансплантацію аутологічних клітин периферичної крові чи кісткового мозку вважають ефективними у лікуванні цих захворювань. Проте на сьогодні терапія цих двох захворювань викликає труднощі й потребує довготривалого лікування та контролю. В останні роки впровадження нових агентів змінило стратегію лікування щодо паліативної терапії на клінічне одужання (Suzuki K., 2012).

### Вторинна подагра

Клінічно захворювання проявляється симптомами подагри і розвивається внаслідок підвищеного рівня сечової кислоти в крові. Близько 10% загальної кількості захворювань на подагру є вторинними.

Вторинна паранеопластична гіперурикемія розвивається внаслідок гіперпродукції сечової кислоти, що є результатом прискороного метаболізму пуринів при розпаді клітин.

Відмінностями вторинної подагри є: однаковий рівень захворюваності серед чоловіків і жінок, похилий вік початку захворювання, гострі напади не характерні, рання поява тофусів, асоціюється з пошкодженням нирок, остеоартрозом (Konshin V., 2009).

Причиною вторинної паранеопластичної подагри є лімфопроліферативні та мієлодиспластичні захворювання.

Лікування вторинної подагри при лімфопроліферативних захворюваннях полягає у досягненні звичайного рівня клітин у периферичній крові та досягнення ремісії щодо основного захворювання, корекції рівня сечової кислоти у крові.

## М'язовий синдром

### Ревматична поліміалгія

Ревматична поліміалгія характеризується м'язовим болем і слабкістю плечового і тазового поясу, ранковою скутістю у цих групах м'язів, що триває понад 1 год, зазвичай у людей похилого віку. Лабораторні зміни включають анемію хронічного запалення, підвищену ШОЕ. При біопсії м'язів не виявляє ніяких змін, м'язова сила та результати електроміографії — не змінені.

Приблизно 15% випадків цього стану асоціюються з наявністю гігантоклітинного артеріїту, тоді як зв'язок з онкопатологією є спірним (Saad E.R. et al., 2014). Проте J.E. Naschitz (2001) виділяє декілька атипичних ознак, що можуть свідчити про наявність злоякісної пухлини: вік молодше 50 років; обмежене чи асиметричне ураження типових зон;  $100 < \text{ШОЕ} < 40$  мм/год; слабка чи неповна відповідь на глюкокортикоїди в низьких дозах; довготривалі симптоми (Racanelli V. et al., 2008).

Патогенез цього синдрому невідомий, але припускають роль інтерлейкіну (IL)-1, ФНП- $\alpha$ , поліморфізм IL-6.

Найчастішими неопластичними знахідками при ревматичній поліміалгії є мієлодиспластичні та мієлопроліферативні синдроми. Спорадичним є зв'язок із пухлинами молочної залози, кишечника, нирок, передміхурової залози. Описаний випадок доброякісної

кавернозної гемангіоми печінки, асоційованої з рефрактерною до лікування ревматичною поліміалгією.

Лікування при паранеопластичній ревматичній поліміалгії також полягає у знищенні пухлинного клону. Крім цього, у лікуванні застосовують середні та високі дози глюкокортикоїдів, НПЗП (з обережністю), метотрексат, інгібітори ФНП- $\alpha$  (Saad E.R. et al., 2014).

### Запальні ідіопатичні міопатії

Це група системних захворювань, що включає дерматоміозит (ДМ), поліміозит (ПМ) та міозит із включеннями.

Виявлення злоякісного новоутворення як причини ПМ високоїмовірно в перші 3 роки від моменту встановлення діагнозу незалежно від статі та віку, хоча існують дані, що найвищий ризик спостерігається в осіб віком 45–74 роки (Sandhu N.P. et al., 2011). У майже  $\frac{1}{2}$  пацієнтів зі встановленим діагнозом «дерматоміозит» виникає неоплазма (Trallero-Araguas E. et al., 2012). Приблизно 10–25% випадків ДМ є паранеопластичними.

Для паранеопластичного ДМ більш характерні загальні симптоми; відсутність феномена Рейно, швидкий початок міозиту, вищий рівень ШОЕ (48 мм/год проти 25 мм/год при первинному ДМ), вищий рівень креатинфосфокінази (КФК) (2840 Од/л проти 1346 Од/л при первинному ДМ) (Pelosof L.C., Gerber D.E., 2010).

Існують лабораторні маркери, які зумовлюють новоутворення. Це антитіло anti-p155/140, антигеном для якого є транскрипційний фактор передачі (TF) -1 $\gamma$  (Lundberg I.E., Zong M., 2011). Цей маркер має високу специфічність (95,9%) та чутливість — 78%. Клінічними ознаками позитивності за anti-p155/140 вважають: типовий шкірний висип (V-подібний висип, геліотропний висип та ознака Готтрона) і відсутність інтерстиційної пневмонії. Крім того, суттєвою шкірною ознакою є повзуча еритема, у більшості пацієнтів відзначають м'язову слабкість та підвищений рівень КФК (Ohashi M. et al., 2010).

Паранеопластичний ДМ асоціюється з пухлинами яєчників, молочної залози, передміхурової залози, легень, колоректальним раком, неходжкінськими лімфомами; назофарингеальною карциномою.

Терапія паранеопластичного ДМ та ПМ має бути спрямована проти пухлини. Додаткова імуносупресивна терапія, яку застосовують при паранеопластичних ДМ та ПМ, може бути корисною. Ця терапія включає глюкокортикоїди, азатиоприн, метотрексат, циклоспорин, мікофенолату мофетил, імуноглобуліни внутрішньовенно. Лікування при пухлині зумовлює зникнення ДМ. Рецидив ДМ свідчить про рецидив пухлини (Sandhu N.P. et al., 2011).

### Міастенічний синдром Ламберта — Ітона

Неврологічні ПНС спочатку описувалися як неврологічні синдроми невідомої етіології, що виникають напередодні діагностики прихованої пухлини. За останні два десятиріччя відкрито низку неврологічних ПНС, пов'язаних з антитілами, спрямованими проти антигенів, що експресує пухлина (онконевральні антитіла). Вони трапляються досить рідко (у 1% хворих онкологічного профілю).

Міастенічний синдром Ламберта — Ітона (МСЛІ) проявляється у вигляді проксимальної м'язової слабкості в нижніх кінцівках. Слабкість може охоплювати й інші групи м'язів (іноді потребує штучної вентиляції легень (ШВЛ)). Можуть виявлятися птоз, офтальмоплегія, диплопія (менш виражена, ніж при міастенії *gravis*), автономні порушення (сухість у роті та очах, нечіткість зору, імпотенція, запор, зменшення потовиділення, ортостатична гіпотензія) (Vedeler C.A. et al., 2006).

Діагностика включає електрофізіологічні дослідження та визначення антитіл (Anti — P/Q — type VGCC), які наявні у 85% пацієнтів. Ці антитіла наявні як при первинному МСЛІ, так і в асоціації з пухлиною. Мішень цих антитіл — високопорогові потенціалзалежні кальцеві канали (P/Q-type), що знаходяться у пресинаптичній мембрані. У пацієнтів із МСЛІ злоякісні клітини містять антигени, що імітують потенціалзалежні кальцеві канали й індуюють продукцію антитіл (Stickler D.E., 2013). Виявлення цих антитіл передбачає наявність пухлини у більше ніж 50% випадків, найчастіше — дрібноклітинного раку легень. Майже 100% паранеопластичного МСЛІ асоціюється з антитілами проти високопорогових потенціалзалежних кальцевих каналів, 90% первинного МСЛІ також є позитивними за цими антитілами (Verschuuren J.J. et al., 1998).

Також припускається роль HLA-B8 у розвитку пухлини при МСЛІ. Злоякісні пухлини, виявлені у 141 пацієнта зі МСЛІ (Wirtz P.W. et al., 2002), асоціюються з такими пухлинами: пухлини легень (112), дрібноклітинний рак (95), лімфома (7), лейкемія (6), карцинома передміхурової залози (3), карцинома глотки (3), карцинома молочної залози (2), карцинома жовчного міхура (1), ректальна аденокарцинома (1), карцинома верхньощелепної залози (1), злоякісна тимома (1), ангіобластома (1), метастази в лімфатичних вузлах, первинно невідомі (3).

Лікування пацієнтів із МСЛІ має бути спрямоване проти неоплазми, оскільки слабкість та інші неврологічні прояви зазвичай зникають при ефективній протипухлинній терапії впродовж 6–12 міс. Типовим лікуванням у цьому разі є застосування цисплатину та етопозиду. Також можна застосовувати глюкокортикоїди, азатиоприн, переливання плазми крові та імуноглобуліни внутрішньовенно (Chalk C.H. et al., 1990; Stickler D.E., 2013).

## ШКІРНИЙ СИНДРОМ

### Пальмарний фасцит і артрит

Деформація кисті при синдромі пальмарного фасциту та артриту раніше описувалася як дерев'яна кисть (Denschlag D. et al., 2004).

Клінічними ознаками є болісний набряк обох кистей, що розвивається внаслідок запалення долонної фасції, сухожильних піхв, дрібних суглобів кисті та пальців (частіше п'ястково-фалангові та проксимальні міжфалангові суглоби). При цьому згинальні контрактури розвиваються дуже швидко (Azar L., Khasnis A., 2013). Характерним є потовщення долонної фасції, що пальпується, білатеральні вузлики та потемніння дорсальної поверхні долонь та пальців (Santra G., 2009). Частіше цей синдром виявляють у жінок віком старше 55 років. Лабораторні показники (аутоантитіла, гостро-

фазові білки, РФ) — неінформативні. Рентгенологічно патологія часто не визначається, може бути періартикулярна остеопенія.

Диференційну діагностику проводять із контрактурою Дюпюїтрена, РА, склеродермією, еозинофільним фасцитом (ЕФ), симпатичною рефлекторною дистрофією (Qureshi A.A., Saaverda A., 2011).

Механізм розвитку синдрому пальмарного фасциту та поліартриту не вивчений, але припускається роль фібrogенезу, факторів росту сполучної тканини ((TGF)- $\beta$ , фактор проліферації фібробластів), порушення в гормональному статусі та аутоімунних реакцій (в біоптатах фасцій були виявлені депозити імуноглобулінів) (Mahoney K. et al., 2014).

Синдром пальмарного фасциту та поліартриту асоціюється з такими пухлинами: карцинома яєчника, рак кишечника, підшлункової залози, аденокарцинома шлунка, легень, шийки матки, гематолімфатичні пухлини. Описаний випадок пальмарного фасциту, що розвинувся на фоні застосування протитуберкульозної терапії (етіонамід) (Haroon M., Phelan M., 2008).

Наявність цього синдрому визначає несприятливий прогноз, оскільки часто асоціюється з метастазуючими пухлинами. Специфічного лікування цього стану поки що немає, однак описане успішне лікування пухлини зі зменшенням вираженості або зникненням симптомів фасциту (Haroon M., Phelan M., 2008).

### Синдром панікуліту та артриту

Клінічно панікуліт проявляється у вигляді болісних вузлів на нижніх кінцівках, рідше — на руках, тулубі або спині. На шкірі над вузлами можуть утворюватися виразки, з яких часто виділяється масляниста субстанція жовтого кольору. Можливі прояви у вигляді артриту чи артралгії (Chee C., 2009). Характерний поліартрит, з ураженням малих та великих суглобів, однак описані випадки моно- та олігоартриту. Найчастіше уражаються гомілки та колінні суглоби. Синовіальна рідина має незапальний характер, містить краплі жиру, що утворюються в результаті некрозу жиру синовіальної оболонки. Характерними радіографічними знахідками є дифузні вогнища остеолізу та кісткові ураження за типом «з'їдених мілью», звуження суглобової щілини та періостит (незакономірно). Можливі плеврорперикардит, лихоманка, еозинофілія (Goldman L., Ausiello D.A., 2007). Гістологічно ділянки жирового некрозу містять примароподібні жирові клітини, що характерно для цього захворювання.

Найвідомішою теорією розвитку панікуліту є участь у процесі панкреатичних ферментів: ліпази, фосфорилази, трипсину, фосфоліпази  $A_2$  та амілази. Трипсин підвищує проникність мікроциркуляторного русла, що дозволяє ліпазі та амілазі проникати у жирові частки віддалених органів та м'яких тканин, включаючи синовіальну оболонку та кістковий мозок, а також гідролізувати нейтральний жир у гліцерил та вільні жирні кислоти з розвитком некрозу та запалення (Mahajan S.K. et al., 2012). Можливо, процес зумовлює локальне підвищення в суглобах вільних жирних кислот з активацією ліполітичних панкреатичних ферментів на мембранах клітин, які ініціюють гідроліз тригліцеридів у вільні жирні кислоти. Потім вільні жирні кислоти можуть про-

никати у суглоб і викликати гострий артрит (Narvaez J. et al., 2010).

Цей синдром може виникати в будь-якому віці, але найбільш типовими є пацієнти чоловічої статі середнього віку, які зловживають алкоголем. Асоціюється із захворюваннями підшлункової залози у 2–3% випадків: гострим та хронічним панкреатитом, карциномою підшлункової залози, кістами підшлункової залози, посттравматичним панкреатитом, синдромом макрофагальної активації, аномаліями підшлункової залози.

Лікування, перш за все, спрямоване на нормалізацію функції підшлункової залози. Важливе проведення антибактеріальної терапії як профілактика вторинної інфекції, оскільки високою є вірогідність розвитку сепсису у цих пацієнтів. Інші лікувальні заходи включають пригнічення панкреатичної стимуляції (соматостатин підшкірно) чи плазмаферез, однак досвід такої терапії недостатній. Застосування глюкокортикоїдів та НПЗП у лікуванні шкірних та суглобових проявів виявилось малоефективним. Ці препарати можуть лише зменшити вираженість проявів, і не існує доказів, що ці препарати здатні зменшити тривалість захворювання (Narvaez J. et al., 2010).

#### **Вузувата еритема**

Вузувата еритема — найрозповсюдженіший клініко-патологічний варіант панікуліту. Типовим проявом хвороби є симетричні, болючі, еритематозні, гарячі вузли розмірами 1–5 см у діаметрі чи більше, зазвичай розміщені білатерально, та бляшки на кісточках, гомілкках і колінах, що з'являються раптово. Вузли можуть зливатися. Іноді ураження можуть розповсюджуватися на стегна, розгинальні поверхні рук, шию та навіть обличчя. У дебюті захворювання вузли яскраво-червоні, дещо припідняті над шкірою, але через кілька днів вони стають плоскими та набувають ціанотичного чи фіолетового кольору. Пізніше вони стають жовтими або зеленими. Висип зазвичай триває впродовж 3–6 тиж. Утворення виразок не характерне для цього захворювання, а вузлики загоюються без атрофії та рубцювання.

Гострий початок вузуватої еритеми супроводжується лихоманкою, слабкістю, артралгією, кашлем, головним болем, болем у животі, блюванням, діареєю. Шкірні прояви можуть доповнювати епісклерит і фліктенулярний кон'юнктивіт. Нечастими клінічними проявами є лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, плеврит.

Для паранеопластичної вузуватої еритеми характерною є тривалість захворювання понад 6 тиж, можливі рецидиви та слабка відповідь на терапію (Wafa C. et al., 2013).

У патогенез вузуватої еритеми, найімовірніше, залучені імунні комплекси, що відкладаються всередині та навколо венул сполучнотканинних септ підшкірного жиру. Також обговорюється роль вільних радикалів кисню, які виробляються активованими нейтрофілами і пошкоджують тканини. Частина клітин, що продукують вільні радикали кисню, у хворих на вузувату еритему прямо залежить від тяжкості хвороби (Requena L., Requena C., 2002).

Вузувата еритема асоціюється з карциномою парашитоподібної залози (Hamzaoui A. et al., 2011), лімфогранулематозом, неходжкінською лімфомою, лей-

козом, гепатоцелюлярною карциномою, карциномою шийки матки (Faruk S.O., 2012).

Лікування при паранеопластичній вузуватої еритемі спрямоване на лікування злоякісної пухлини. Дуже важливим у терапії є постільний режим. Також застосовують НПЗП, калію йодид, рідше — глюкокортикоїди; деякі пацієнти відповідають на застосування колхіцину; відзначено позитивний ефект застосування гідроксихлорохіну (Wafa C. et al., 2013).

#### **Еозинофільний фасцит (хвороба Шульмана)**

ЕФ — склеродермоподібний стан, що асоціюється з еозинофілією, гіпергаммаглобулінемією та прискоренням ШОЕ. Починається зазвичай раптово зі скрутності, набряку та індурації найчастіше передпліч із формуванням «лимонної кірки». Можливий помірний міозит чи артрит, синдром карпального каналу, що зумовлений склеродермоподібним фіброзом (індураційні шкірні бляшки зростаються з прилеглими м'язами). Згинальні контрактури — пізня ознака ЕФ.

Лабораторні зміни при ЕФ включають еозинофілію, поліклональну гаммапатію імуноглобулінів IgG, IgM чи IgA, прискорену ШОЕ. Гістологічно склерозу підлягає дерма, гіподерма, частково фіброзуються септи, фасція з прилеглими м'язами (Sharon E., 2003).

У 1974 р. Shulman визначив критерії, що відрізняють ЕФ від склеродермії: уникнення ураження шкіри пальців, переважання ураження фасції, ніж шкіри, відсутність феномену Рейно (Lebeaux D., Sène D., 2012).

У патогенезі ЕФ надається велике значення активації мононуклеарних клітин периферичної крові, які продукують велику кількість цитокінів, особливо IL-5, інтерферону (INF)- $\gamma$ , TGF- $\beta$ .

IL-5 активує молоді еозинофіли, стимулює їх хемотаксис, ріст, диференціацію. INF- $\gamma$  активує тканинні макрофаги та Т-клітини.

У тканинах кінцевими клітинами — ефекторами фіброзу є фібробласти. Фібробласти демонструють підвищений рівень TGF- $\beta$  та матричної рибонуклеїнової кислоти (мРНК) колагену I типу. Також припускається роль IL-6, що виділяється при дегрануляції еозинофілів і є потужним стимулятором продукції колагену. Інші дослідники припускають роль пероксидмангандисмутазу і тканинної протеїнази (TIMP)-1 (Henning P.M. et al., 2012).

ЕФ асоціюється з міелопрліферативними пухлинами: гострим міеломоноцитарним лейкозом, хронічним лімфоцитарним лейкозом, апластичною анемією, рідко — множинною мієломою, В-клітинною лімфомою, хворобою Ходжкіна, Т-клітинною лімфомою. Солідні пухлини не є частою причиною ЕФ. Це рак молочної залози, хоріоїдальна меланома з метастазами в кістках, рак передміхурової залози, бронхолегеневий рак (Jacob S.E. et al., 2003).

Терапія паранеопластичного ЕФ, перш за все, спрямована на боротьбу з пухлиною. Іншими методами лікування є застосування глюкокортикоїдів (0,5–1 мг/кг/добу) як монотерапія чи в комбінації з цитостатиками, пульс-терапія метилпреднізолоном. Метотрексат у комбінації з глюкокортикоїдами є терапією першої лінії при незадовільній відповіді на застосування монотерапії глюкокортикоїдами (Lebeaux D., Sene D., 2012).

**Склеродермоподібні синдроми (склеродермія, РОEMS-синдром, синдром Вернера)**

Склеродермія — аутоімунне захворювання, що зазвичай вражає осіб середнього віку та старше і характеризується фіброзуванням шкіри та багатьох органів, включаючи легені, м'язи, кровеносні судини, нирки. Фіброз запускається трьома видами антитіл проти: 1) субодиниці А РНК-полімерази III (RPC 1); 2) топоізомерази I; 3) центромерного протеїну В (Williams R., 2013).

Рак як причина склеродермії не є рідкісним явищем. Інтервал між виявленням цих двох хвороб сягає від років до десятиріч. Однак існує виняток. У хворих із наявністю антитіл проти РНК-полімерази III проміжок між діагностикою раку та склеродермії становить 4 роки, за наявності антитіл проти топоізомерази I чи антицентромерних антитіл цей інтервал набагато довший. А. Rosen та співавтори (2010) виявили, що зразки пухлин від пацієнтів, позитивних за РНК-полімеразою III, мають чіткі генетичні дефекти POLR3A-гена, який кодує PRC1 субодиницю РНК-полімерази III. У анти-РНК-полімераза III-позитивних пацієнтів зі склеродермією виявлено унікальний Т-клітинний субтип, що реагує специфічно з РНК-полімераза III-епітопом. Отже, така аутоімунна реактивність пояснює протипухлинну імунну відповідь, що спрямована проти пухлини із соматичною мутацією в POLR3A. Таким чином, відбувається перехресна імунна відповідь. З одного боку, це боротьба проти пухлини, а з іншого — розвиток склеродермоподібного аутоімунного стану (Goldsmith L., 2014).

Пухлини, які асоціюються зі склеродермією: рак легень, стравоходу, орофарингеальні пухлини, немеланомні раки шкіри, первинні пухлини печінки, молочної залози, гематологічні пухлини. Виявлено, що успішне лікування пухлини зупиняє прогресування системної склеродермії у цих хворих (Shah A.A., Rosen A., 2011).

**РОEMS-синдром** — рідкісне мультисистемне ураження: Р — polyneuropathy (полінейропатія), О — organomegaly (органомегалія), Е — endocrinopathy (ендокринопатія), М — monoclonal gammopathy чи M-protein (моноклональна гаммапатія), S — skin abnormalities (ураження шкіри). Загальні симптоми включають прогресуючу слабкість рук і ніг (рухова та сенсорна нейропатія), збільшення печінки чи/та селезінки, збільшення лімфатичних вузлів, кардіоваскулярні прояви, болісну діарею, потемніння шкіри (гіперпігментацію), феномен Рейно, ангіоми, потовщення шкіри та надмірний ріст волосся (гіпертрихоз), потовщення кінцевих фаланг пальців. Найчастішою ендокринною патологією є гіпогонадізм і гінекомастія, що розвиваються внаслідок зниження рівня тестостерону або підвищення вмісту пролактину. Ендокринні прояви включають також гіпотиреозидизм, порушення вуглеводного обміну, наднирникову недостатність, гіпокальціємію (Chan J.L. et al., 2006). Важливими ознаками є набряк зорового нерва (папіледема), затримка рідини (набряки, плеврит, асцит), остеосклероз, тромбоцитоз чи поліцитемія. У деяких пацієнтів може розвиватися рестриктивна легенева патологія, легенева гіпертензія, слабкість дихальних м'язів.

У крові та сечі хворих виявляється М-протеїн, що зазвичай складається з легких ланцюгів IgA та IgG. Опи-

саний випадок виявлення тільки важких ланцюгів IgA без наявності аномальних легких ланцюгів.

Механізм розвитку синдрому до кінця невідомий. Відзначено підвищення рівнів IL-1 $\beta$  та -6, ФНО- $\alpha$ . Ці цитокіни, а також остеобласти, макрофаги, пухлинні клітини (включаючи плазматичні клітини), мегакаріоцити/тромбоцити підвищують продукцію VEGF, який призводить до підвищення проникності судин, отже, з'являється набряк, підвищується ендоневральний тиск.

Також можлива демієлінізація, оскільки мієлін піддається дії цитокінів та комплекменту (Dispenzieri A., 2012).

У формуванні ангіом припускається роль герпесвірусу людини 8-го типу (HHV-8).

РОEMS-синдром асоціюється із групою моноклональних гаммапатій або плазмаклітинних дискразій. Підтверджений зв'язок з: остеосклеротичною мієломою, моноклональною гаммапатією неясного генезу, макроглобулінемією Вальденстрема (М-каппа-парапротеїнемія). Зв'язку з класичною множинною мієломою не відзначено.

Успіх лікування пацієнтів із синдромом залежить від лікування при супутній плазмаклітинній дискразії. Більшість пацієнтів лікуються комбінацією консервативної, хірургічної та ад'ювантної терапії. На сьогодні основними препаратами в лікуванні цього стану вважають глюкокортикоїди, цитостатики у низьких дозах і трансплантацію стовбурових клітин периферичної крові. Описаний випадок успішного лікування бевацизумабом при підвищеному рівні VEGF. Однак, навіть якщо плазмоцитомат дасть хорошу відповідь на лікування — пацієнт потребує подальшого спостереження та лікування, оскільки деякі прояви (неврологічні дефекти, ураження шкіри) можуть бути стійкими.

**Синдром Вернера** — спадкове аутосомно-рецесивне захворювання, що призводить до передчасного старіння та підвищеного ризику розвитку злоякісних новоутворень чи інших захворювань з початком у пубертатному віці. Головними ознаками цього синдрому є: білатеральна катаракта, шкірні зміни, пов'язані з віком (зморшки на обличчі та зменшення м'язового тону, потовщення та огрубіння шкіри, птахоподібне обличчя), ожиріння за чоловічим типом, низький зріст, раннє посивіння чи випадіння волосся (приблизно у 20 років), сімейні випадки захворювання, позитивний 24-годинний сечовий тест на гіалуронову кислоту. Додатковими ознаками є цукровий діабет 2-го типу, зниження фертильності, остеопороз, рак, ранній атеросклероз, гнусавість голосу, пласка стопа (Kudlow B.A. et al., 2007).

Причиною хвороби є мутація, що виникає у локусі *WRN RECQL2*-гена, який кодує групу ДНК-геліказ (беруть участь у процесах репарації та реплікації). Дослідження фіброblastів хворих показало зменшення потенціалу поділу в культурі клітин (вони вичерпують свій проліферативний потенціал у 3–5 разів швидше, ніж клітини здорових донорів), 10-кратне збільшення темпу спонтанних мутацій, а також швидке зменшення довжини теломерних повторів (Huang S. et al., 2006).

При синдромі Вернера описані такі види раку: гематологічні неоплазми (лейкози або мієлодиспластич-

ні синдроми), карцинома щитоподібної залози, менингіома, меланома, інші злоякісні новоутворення шкіри, саркома м'яких тканин, остеосаркома.

Специфічного лікування при цьому захворюванні не існує. Застосовують тільки симптоматичне лікування (Janniger С.К., 2013).

У 2010 р. було показано, що застосування вітаміну С у генно-модифікованих мишей із хворобою Вернера запобігає передчасному старінню та іншим тканинним порушенням. Вітамін С нормалізує рівень NF-κB, підвищує репаративні процеси (Massip L. et al., 2010).

## СУДИННИЙ СИНДРОМ

### Паранеопластичний васкуліт

Судинні ураження при ПНС включають васкуліти: лейкоцитокластичний васкуліт (ЛЦВ), пурпуру Шенляйна — Геноха (ПШГ), вузликовий поліартеріїт (ВПА), ANCA-асоційований васкуліт — ААВ (гранулематоз із поліангіїтом (Вегенера), мікроскопічний поліангіїт та еозинофільний гранулематоз із поліангіїтом (синдром Чарджа — Стросс)); судинний акральний синдром та синдром Рейно.

Злоякісні пухлини можуть супроводжуватися великою кількістю різноманітних васкулопатій, що вражають як вени, так і артерії будь-якого калібру, але частіше уражаються судини малого калібру (ЛЦВ). Співіснування васкулітів та пухлин відзначається дуже рідко і становить приблизно 5% усіх васкулітів. Особливостями ПНС васкулітів є хронічний або персистуючий перебіг, резистентність до терапії, особливо у людей похилого віку. Частіше васкуліти асоціюються з гематологічними, ніж із солідними пухлинами. У свою чергу, найпоширенішими солідними пухлинами, що асоціюються з васкулітами, є рак легені (недрібноклітинний), передміхурової залози, товстого кишечника, молочної залози, а також карцинома нирок. Зазвичай симптоми васкуліту зникають при успішному лікуванні пухлини, а рецидив васкуліту свідчить про рецидив або прогресування неоплазми (Solans-Laqué R. et al., 2008).

Механізм, за яким пухлини викликають васкуліт, чітко не вивчений. Однак припускають, що пухлинні антигени можуть утворювати імунні комплекси, які відкладаються на стінках судин і провокують аутоімунну відповідь проти судин хазяїна. Також не виключається можливість пухлинної емболії чи вторгнення пухлини у структуру судин. Цитокіни, що продукуються пухлиною, також можуть брати участь у патогенезі (Kathula S.K. et al., 2010).

Комбінація ЛЦВ із пухлиною становить 5%, виявляється зазвичай у людей віком старше 50 років, гірший прогноз. Частіше асоціюється із гематологічними (75%), ніж із солідними пухлинами (Wong S.F. et al., 2012). У літературі описані такі види пухлин: мезотеліома плеври, сквамозноклітинна карцинома легень, хронічний лімфоцитарний лейкоз (Lulla P. et al., 2011), лімфоми, мієлодиспластичний синдром (3–5%), волохатоклітинний лейкоз, аденокарцинома шлунка (Mebazaа A. et al., 2010), карцинома нирки, аденокарцинома передміхурової залози, аденокарцинома молочної залози, епідермоїдна карцинома, рак ендометрію, множинна мієлома (Peterlin P. et al., 2011).

Прогноз паранеопластичного ЛЦВ, перш за все, залежить від можливості ефективної терапії супутньої пухлини. Якщо радикальне лікування пухлини неможливе — застосовують монотерапію глюкокортикоїдами або в поєднанні з цитостатиками. Летальні випадки частіше асоціюються з пухлинною прогресією, аніж із васкулітом.

Для ПШГ паранеопластичної природи характерні початок хвороби у віці старше 40 років, чоловіча стать, ураження суглобів та відсутність попередньої інфекції при дебюті.

Існує декілька гіпотез розвитку паранеопластичної ПШГ. Зменшення елімінації імунних комплексів, надмірна продукція імуноглобулінів, що можуть безпосередньо реагувати із судинною стінкою, а також формувати імунні комплекси *in situ* чи циркулюючі імунні комплекси, які відкладаються у стінках судин. Також можлива перехресна реакція імунної системи між пухлинними антигенами та клітинами здорового епітелію.

ПНС ПШГ асоціюється з такими пухлинами: лімфома, мієлодиспластичний синдром, множинна мієлома, рак прямої кишки, рак молочної залози, рак бронха, рак нирки, рак передміхурової залози, шванома, рак шлунка, рак тонкого кишечника (Fox M.C. et al., 2008).

Лікування включає застосування глюкокортикоїдів, антималарійних препаратів та інгібіторів кальциневрину. Однак вважається, що цитостатична терапія при ПШГ без супутнього лікування пухлини неефективна (Podjasek J.O. et al., 2012).

Симптоми паранеопластичного ВПА є такими ж, як і у пацієнтів без супутнього онкологічного захворювання. Однак характерним є початок ВПА у віці старше 60 років, 100% ураження шкіри, хронічно-рецидивний перебіг васкуліту, погана відповідь на цитостатичну терапію.

Інтервал між початком ВПА та виявленням пухлини становить від декількох місяців до 2 років. Як і при інших паранеопластичних васкулітах, частіше виявляють гематологічні пухлини: множинну мієлому, неходжкінську лімфому, мієлодиспластичний синдром, рідше — солідні пухлини: рак шлунка, рак легені, ангіоматоїдну фіброзну (Racanelli V. et al., 2008).

ААВ паранеопластичної природи виявляють надзвичайно рідко, асоціюються з: гематологічними пухлинами, раком товстої кишки (Watts R.A., Scott D., 2012), карциномою легені, шлунка, нирки, передміхурової залози, гепатоцелюлярною карциномою (Diez-Porres L. et al., 2005), недиференційованою аденокарциномою середостіння (Rimoldi L., 2012). Васкуліт зникає при лікуванні циклофосфамідом, глюкокортикоїдами та при хірургічному видаленні пухлини (Navarro F. et al., 1994).

**Паранеопластичний акральний васкулярний синдром (ПАВС)** — феномен, що рідко відзначається на фоні злоякісних новоутворень і характеризується розвитком феномену Рейно, гангрені пальців, виразкування кінчиків пальців, лінійних піднігтьових геморагій та акрослерозу (Kim J.W. et al., 2003). Верхні кінцівки уражаються у 94% випадків, нижні — у 30%.

Ознаками, що відрізняють цей стан від первинного ревматологічного процесу, є вік початку захворювання старше 50 років, атипове ураження пальців, однакова частота виявлення як серед чоловіків, так і серед

жінок, слабка відповідь на застосування глюкокортикоїдів та вазодилативних агентів.

Прогнозованими механізмами розвитку цього стану є відкладання імунних комплексів, що містять пухлинні антигени, у стінках дрібних судин із послідовним розвитком ішемії; пухлинна інфільтрація шийного сплетіння та виділення вазоконстрикторних речовин; безпосередня інвазія ендотелію пухлинними клітинами та гіперсенситивна реакція; активація коагуляції та тромбоцитів.

Зазвичай ПАВС передують виявленню пухлини за 1–38 міс (у середньому — 10 міс). Розвитком ПАВС супроводжуються частіше солідні пухлини (41%): аденокарциноми шлунково-кишкового тракту, аденокарцинома легені, рак яєчника, рак тіла матки, епідермоїдна карцинома голови та шиї (Bachmeue C. et al., 2013); 18% гематологічних захворювань: лімфома, лейкомія, плазмочитома.

Лікувальні заходи, спрямовані проти ПАВС, включають застосування глюкокортикоїдів, простацикліну внутрішньовенно, низькомолекулярного гепарину, ацетилсаліцилової кислоти, локально нітрогліцерину та блокаторів кальцієвих каналів. Однак найдієвішою терапією при ПАВС залишається успішне лікування пухлини (Korolovich D.M. et al., 2013).

#### **Паранеопластичний синдром Рейно (ПСР)**

Ознаками паранеопластичної етіології синдрому Рейно є раптовий, швидко прогресуючий початок захворювання, тяжке асиметричне ураження пальців, рівна частота ураження як чоловіків, так і жінок, старший вік виникнення симптомів, відсутність лабораторних змін, необтяжений анамнез з боку тромбоемболічних чи/та системних захворювань (Morrone A. et al., 2007). Капіляроскопічні ознаки, які виявляють при ПСР, не відрізняються від змін у капілярному руслі при ревматичних захворюваннях (Lambova S., Muller-Ladner U., 2013).

Прогнозується декілька механізмів розвитку дигітальної ішемії на фоні злоякісної пухлини: 1) індукція вазоспазму: симпатична гіперактивність; кріоглобулінемія; імунні комплекси; 2) індукція емболічного синдрому: васкуліт; стан гіперкоагуляції; антифосфоліпідні антитіла; хахектичний ендокардит.

Розвиток синдрому Рейно описаний при таких пухлинах: карцинома легені, шлунка, товстого кишечника, тонкого кишечника, підшлункової залози, матки, яєчника, нирки, верхньощелепної пазухи, молочної залози; множинна мієлома; меланома; лейкомія; лімфома.

У лікуванні застосовують вазодилативні препарати (блокатори кальцієвих каналів, простациклін, нітрати), глюкокортикоїди, низькомолекулярний гепарин, ацетилсаліцилову кислоту. Зазвичай симптоми ПСР зникають при успішному лікуванні пухлини (Ashok D., Baguley E., 2008).

### **РЕВМАТОЛОГІЧНІ ПНС ІНШОЇ ПРИРОДИ**

#### **Вовчакоподібний синдром**

Вовчакоподібний синдром включає прояви полісерозиту, синдрому Рейно та наявність антиядерних антитіл у дорослих пацієнтів (Racanelli V. et al., 2008).

Шкірні прояви вовчакоподібного синдрому зазвичай проявляються у вигляді підгострого вовчака,

при якому з'являються папулосквамозні або кільце-подібні еритематозні папули та бляшки, що лущаться, не залишаючи після себе рубців. 70–90% пацієнтів відмічають фотосенситивні прояви на розгинальних поверхнях рук, плечей, шиї, грудної клітки та спини. Серологічно у 70% пацієнтів виявляють anti-Ro/SSA та у 35% — anti-La/SSB.

Особливостями паранеопластичного підгострого шкірного вовчака є старший вік розвитку захворювання, рівномірний розподіл між обома статями.

Підгострий шкірний вовчак поєднується з такими пухлинами: легені, печінки, шлунка, голови та шиї, матки та молочної залози, лімфома Ходжкіна (Evans K.G., Heymann W.R., 2013), менінгіома (Racanelli V. et al., 2008). Симптоми полісерозиту, феномену Рейно та наявність антиядерних антитіл асоціюється з раком яєчника та молочної залози; волохатоклітинним лейкозом (Racanelli V. et al., 2008).

Зменшення вираженості чи/та зникнення симптомів вовчакоподібного синдрому спостерігається при успішному лікуванні пухлини, загострення — при рецидиві пухлини.

#### **Синдром рефлекторної симпатичної дистрофії (СРСД)**

СРСД проявляється у вигляді різкого, пекучого хронічного регіонального болю насамперед у плечах, руках, кистях, пальцях, долонях. Іноді біль виникає в обох ногах або в одному коліні чи кульшовому суглобі; описані випадки залучення в патологічний процес тулуба та обличчя. Шкіра над залученими суглобами набрякла, гаряча, блискуча, дуже чутлива до холоду і тепла (шкірна гіперсенситивність), може змінювати колір (гіперемія, депігментація), потовиділення.

Виділяють три стадії розвитку цього захворювання:

1. Гостра стадія, коли з'являється біль, набряк, запалення, на рентгені виявляють плямистий остеопороз.

2. Дистрофічна стадія, коли з'являється атрофія шкіри та тканин, контрактури суглобів, дифузний остеопороз.

3. Атрофічна стадія. Біль стає менш вираженим, особливо при незначних активних рухах, ніж при пасивних (Marshall A.T., 2000).

Середній вік захворюваності на СРСД — 55 (27–79) років, захворювання превалює серед жінок (Mekhail N., Kapural L., 2000).

Механізм розвитку зазначеного стану до кінця невідомий. Існує декілька теорій, згідно з якими виникає надмірне подразнення та збудження нервової тканини (гіперактивність симпатичної нервової системи) і розвиток запальної реакції (вивільнення норадреналіну із постгангліонарних нейронів стимулює вивільнення простагландинів). Найчастіше тригерами є травми, дегенеративні артрити шиї, плечей, тунельний синдром, застосування протитуберкульозних препаратів (ізоніазид), барбітуратів, циклоспорину, такролімусу (Shiel W.C., 2014). Відомі випадки розвитку СРСД як ПНС. У цьому разі припускається подразнення складових спинного мозку (зірчастого ганглію чи плечового сплетіння) або периферичних нервових волокон гуморальними пухлинними факторами, що знижують поріг чутливості периферичних механорецепторів та підвищують еферентну симпатичну імпульсацію.

Показовим у цьому випадку є відсутність історії попередніх травм чи операцій (Mekhail N., Kapural L., 2000; Bal C. et al., 2012).

У патогенезі СРСД важливу роль відіграє виділення аденозинтрифосфатази (АТФ), яка є котрансмітером із норадреналіном та нейропептидом Y у розвитку болю та виділенні простагландинів. АТФ може вироблятися клітинами пухлини, що може пояснити розвиток СРСД на ранніх стадіях розвитку пухлини (Prowse M. et al., 1989).

Описані випадки СРСД, що асоціюються з раком молочної залози, сквамозоклітинною карциномою легени (Mekhail N., Kapural L., 2000), раком товстого кишечника, раком яєчників (80% — білатеральне ураження верхніх кінцівок), раком вульви та шийки матки (ураження нижніх кінцівок) (Mekhail N., Kapural L., 2000), раком підшлункової залози, мієлоїдним лейкозом.

Лікування полягає у застосуванні хірургічної симптоматектомії, блокади симпатичних гангліїв, гуанітидину (запобігає вивільненню котрансмітерів). Відзначається позитивна динаміка СРСД при успішному лікуванні пухлини (Lachmann E. et al., 1996).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Бортная Т.Н.** (2010) Ревматология, Эксимо, Москва, 624 с.
- Дворецкий И.** (2000) Паранеопластические синдромы ММА им. И.М. Сеченова, Media Medica, Москва, 250 с.
- Деревянкин Ю.С., Терещенко Ю.А.** (2003) Паранеопластические синдромы. Кредо, Красноярск, 47 с.
- Захарова Е.В., Хрыкина А.В., Проскурнева Е.П. и др.** (2002) Случай первичного амилоидоза — трудности диагностики и лечения, Нефрология и диализ, 4(1).
- Йегер Л.** (1986) Клиническая иммунология и аллергология, Медицина, Москва, 560 с.
- Лазовский И.Р.** (1981) Справочник клинических симптомов и синдромов, Медицина, Москва, 512 с.
- Мазуров В.И.** (2008) Болезни суставов, СпецЛит, Санкт-Петербург, 408 с.
- Ashok D., Baguley E.** (2006) Paraneoplastic Raynaud's phenomenon and digital ischemia as a presenting feature of underlying malignancy. Intern J. Rheumatol., 3(2).
- Azar L., Khasnis A.** (2013) Paraneoplastic rheumatologic syndromes. Curr. Opin. Rheumatol., 25(1): 44–49.
- Bachmeyer C., Orsini D., Demay J. et al.** (2013) Finger tip necrosis and cervical lymphadenopathy. Neth. J. Med., 71(6): 319, 323.
- Bal C., Damle N.A., Jana M. et al.** (2012) Association of non-traumatic complex regional pain syndrome with adenocarcinoma lung on <sup>99m</sup>Tc-MDP bone scan. Ind. J. Nuclear Med., 27(4): 249–251.
- Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T.** (1976) Proposals for the classification of the acute leukaemias (FAB cooperative group). Br. J. Haematol., 33: 451–458.
- Chalk C.H., Murray N.M., Newsom D. et al.** (1990) Response of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome to treatment of associated small-cell lung carcinoma. Neurology, 40(10): 1552–1556.
- Chan J.L., Rehmus W., Kimball A.B.** (2006) POEM syndrome. Emedicine.
- Chee C.** (2009) Panniculitis in a patient presenting with a pancreatic tumour and polyarthritis: a case report. J. Med. Case Reports, 3: 7331.
- Collinson F.J., Bilous M., Kefford R.F.** (2004) Hypertrophic osteoarthropathy from pulmonary metastatic phyllodes tumour of the breast. Med. J., 181(5): 279–280.
- Denschlag D., Riener E., Vaith P. et al.** (2004) Palmar fasciitis and polyarthritis as a paraneoplastic syndrome associated with tubal carcinoma: a case report. Ann. Rheum. Dis. J., 63(9): 1177–1178.
- Diez-Porres L., Rios-Blanco J.J., Robles-Marhuenda A. et al.** (2005) ANCA-associated vasculitis as paraneoplastic syndrome with colon cancer: a case report. Lupus, 14(8): 632–634.
- Dispenzieri A.** (2012) How I treat POEMS syndrome. Blood, 119(24): 5650–5658.
- Evans K.G., Heymann W.R.** (2013) Paraneoplastic subacute cutaneous lupus erythematosus: an underrecognized entity. Cutis, 91(1): 25–29.
- Faruk S.O.** (2012) Paraneoplastic rheumatic disorders. Turk. J. Rheumatol., 27(1): 18–23.
- Fox M.C., Carter S., Khouri I.F. et al.** (2008) Adult Henoch-Schönlein purpura in a patient with myelodysplastic syndrome and a history of follicular lymphoma. Cutis, 81(2): 131–137.
- Goldman L., Ausiello D.A.** (2007) Pancreatic-arthritis syndrome. 24<sup>th</sup> edn., Cecil Medicine, New York, 3120 p.
- Goldsmith L.** (2014) Scleroderma and cancer: is anti tumor immunity the missing link? JID Jotings.
- Hamzaouia A., Gassabb E., Kochtelia I. et al.** (2011) Erythema nodosum revealing parathyroid carcinoma. Eur. Ann. Head Neck Dic., 128(5): 272–274.
- Haroon M., Phelan M.** (2008) A paraneoplastic case of palmar fasciitis and polyarthritis syndrome. Nat. Clin. Pract. Rheumatol., 4(5): 274–277.
- Henning P.M., Mount G.R., Kortan N.D. et al.** (2012) Eosinophilic fasciitis. Medscape.
- Huang S., Lee L., Hanson N.B. et al.** (2006) The spectrum of WRN mutations in Werner syndrome patients. Hum. Mutat. J., 27(6): 558–567.
- Jacob S.E., Lodha R., Cohen J.J. et al.** (2003) Paraneoplastic eosinophilic fasciitis: a case report. Rheumatol. Int., 23(6): 262–264.
- Janniger C.K.** (2013) Werner syndrome. Medscape.
- Kathula S.K., Thomas D.E., Anstadt M.P. et al.** (2010) Paraneoplastic cutaneous leukocytoclastic vasculitis and iron deficiency anemia as the presenting features of squamous cell lung carcinoma. Clin. Oncol., 29(4): 83–85.
- Kato N., Tazawa K., Ishii W. et al.** (2008) Systemic AL-amyloidosis mimicking rheumatoid arthritis. Intern. Med., 47(12): 1133–1138.
- Kim J.W., Kim J.S., Lee C.J.** (2003) A case of paraneoplastic acral vascular syndrome accompanied with metastatic adenocarcinoma. Korean J. Dermatol., 41(11): 1513–1516.
- Konshin V.** (2009) On beating gout. 2<sup>nd</sup> edn., Ayerware Publishing, New York, 168 p.
- Kopolovich D.M., Lagonsky D.D., Greco A.A. et al.** (2013) Paraneoplastic acral vascular syndrome. Jefferson. The Med. Forum., 14(14).
- Kudlow B.A., Kennedy B.K., Monnat R.J.** (2007) Werner and Hutchinson-Gilford progeria syndromes: mechanistic basis of human progeroid diseases. Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 8(5): 394–404.
- Lachmann E., Tunkel R., Nagler W.** (1996) Upper limb reflex sympathetic dystrophy associated with occult malignancy. Arch. Phys. Med. Rehabil., 77(7): 726–728.
- Lambova S., Müller-Ladner U.** (2013) Capillaroscopic pattern in paraneoplastic Raynaud's phenomenon. Rheumatol. Int., 33(6): 1597–1599.
- Lebeaux D., Sène D.** (2012) Eosinophilic fasciitis (Shulman disease). Best Pract. Res. Clin. Rheumatol., 26(4): 449–458.
- Lulla P., Bandeali S., Baker K.** (2011) Fatal paraneoplastic systemic leukocytoclastic vasculitis as a presenting feature of chronic lymphocytic leukemia. Clin. Lymphoma Myeloma Leuk., 11(1): 14–16.
- Lundberg I.E., Zong M.** (2011) Inflammatory muscle disease — etiology and pathogenesis (myositis). Nat. Rev. Rheumatol., 7(5): 297–306.
- Mahajan S.K., Aundhakar S.C., Mane M.B.** (2012) Panniculitis-polyarthritis-pancreatitis syndrome. Saudi J. Health Sci., 1(3): 166–168.
- Mahoney K., Cayea D., Kay Li Q. et al.** (2014) A handy clue: palmar fasciitis and polyarthritis syndrome. Am. J. Med., 127(2): 116–118.
- Marshall A.T.** (2000) Reflex sympathetic dystrophy. Oxford J. Med. Health Rheum., 39(7): 692–695.
- Massip L., Garand C., Paquet E.R. et al.** (2010) Vitamin C restores healthy aging in a mouse model for Werner syndrome. FASEB J., 24(1): 158–172.
- Mebazaa A., Chouk S., Azzouz H. et al.** (2010) Leukocytoclastic vasculitis and gastric adenocarcinoma. Acta. Dermatovenereol. Alp. Pannonica. Adriat., 19(1): 21–23.
- Mekhail N., Kapural L.** (2000) Complex regional pain syndrome type I in cancer patients. Curr. Rev. Pain., 4(3): 227–233.

- Morrone A., Calcaterra R., Mussi A. et al.** (2007) Paraneoplastic Raynaud's phenomenon with digital necrosis. *Arch. Dermatol.*, 143(10): 1342–1343.
- Narváez J., Bianchi M.M., Santo P. et al.** (2010) Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 39(5): 417–423.
- Navarro F., Quereda C., Rivera M. et al.** (1994) Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated paraneoplastic vasculitis. *Postgrad. Med. J.*, 70(823): 373–375.
- Naschitz J.E.** (2001) Rheumatic syndromes: Clues to occult neoplasia. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 13(1): 62–66.
- Ohashi M., Shu E., Tokuzumi M. et al.** (2010) Anti-p155/140 antibody-positive dermatomyositis with metastases originating from an unknown site. *Acta Dermato-Venereol.*, 91(1): 84–85.
- Peloso L.C., Gerber D.E.** (2010) Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin. Proc.*, 85(9): 838–854.
- Peterlin P., Ponge T., Blin N. et al.** (2011) Paraneoplastic cutaneous leukocytoclastic vasculitis disclosing multiple myeloma: a case report. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*, 11(4): 373–374.
- Podjasek O.J., Wetter D.A., Pittelkow M.R. et al.** (2012) Henoch-Schönlein purpura associated with solid-organ malignancies: three case reports and a literature. *Acta Dermatovenerol.*, 92(4): 388–392.
- Prowse M., Higgs C.M., Forrester-Wood C. et al.** (1989) Reflex sympathetic dystrophy associated with squamous cell carcinoma of the lung. *Ann. Rheum. Dis.*, 48(4): 339–341.
- Qureshi A.A., Saavedra A.** (2011) Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome in patients with ovarian cancer – a case report and review of the literature. *Hand*, 6(2): 220–223.
- Racaneli V., Prete M., Minoia C. et al.** (2008) Rheumatic disorders as paraneoplastic syndromes. *Autoimmun. Rev.*, 7(5): 352–358.
- Requena L., Requena C.** (2002) Erythema nodosum. *Dermatol. Online J.*, 8(1): 41.
- Rimoldi L., Alberto R.** (2012) Lung cancer mimicking anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J. Sympt. Sign.*, 1(3).
- Rosen A., Ami A., Hummers L. et al.** (2010) Close Temporal Relationship Between Onset of Cancer and Scleroderma in Patients with RNA Polymerase I/III Antibodies. *Arthritis Rheum.*, 62(9): 2787–2795.
- Saad E.R., Papadopoulos P.J., Fioravanti G. et al.** (2014) Polymyalgia rheumatica. *Medscape*.
- Sandhu N.P., Zakaria S., Boughey J.** (2011) Dermatomyositis presenting as a paraneoplastic syndrome due to underlying breast cancer. *BMJ Case Rep.*, 128(3): 127–131.
- Santra G.** (2009) Paraneoplastic palmar fasciitis and polyarthritis syndrome. *J. Assoc. Physicians*, 57: 79–81.
- Santacroce L.** (2012) Papillary Thyroid Carcinoma. *Medscape*.
- Shah A.A., Rosen A.** (2011) Cancer and systemic sclerosis: novel insights into pathogenesis and clinical implications. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 23(6): 530–535.
- Sharon E.** (2003) Erythema nodosum *Medscape*.
- Shiel W.C.** (2014) What causes reflex sympathetic dystrophy. *Med. Rev.*
- Solans-Laqué R., Bosch-Gil J.A., Perez-Bocanegra C. et al.** (2008) Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases. *J. Rheumatol.*, 35(2): 294–304.
- Stickler D.E.** (2013) Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). *Medscape*.
- Suzuki K.** (2012) Diagnosis and treatment of multiple myeloma and AL amyloidosis with focus on improvement of renal lesion. *Clin. Exp. Nephrol.*, 16(5): 659–671.
- Trallero-Araguás E., Rodrigo-Pendás J.A., Selva-O'Callaghan A. et al.** (2012) Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.*, 64(2): 523–532.
- Vedeler C.A., Antoine J.C., Giometto B. et al.** (2006) Paraneoplastic neurological syndromes. *Eur. J. Neurol.*, 13(7): 682–690.
- Verschuuren J.J., Dalmau J., Tunkel R.** (1998) Antibodies against the calcium channel beta-subunit in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology*, 50(2): 475–479.
- Wafa C., Faïda A., Najeh B. et al.** (2013) Erythema nodosum revealing acute myeloid leukemia. *Academ. J.*, 4(3): 333.

**Watts R.A., Scott D.G.** (2012) Press ANCA vasculitis: to lump or split? *Rheumatology (Oxford)*, 51(12): 2115–2117.

**Williams R.** (2013) A Cancer culprit in autoimmunity. Scientists discover that cancer can drive the autoimmune disorder scleroderma. The scientist magazine.

**Wirtz P.W., Willcox N., van der Slik A.R.** (2002) Paraneoplastic syndromes. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 104: 359–363.

**Wong S.F., Newland L., John T. et al.** (2012) Paraneoplastic leukocytoclastic vasculitis as an initial presentation of malignant pleural mesothelioma: a case report. *J. Med. Case Rep.*, 6: 261.

**Zupancic M., Annamalai A., Breneman J. et al.** (2008) Migratory polyarthritis as a paraneoplastic syndrome. *J. Gen. Intern. Med.*, 23(12): 2136–2139.

## ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ В РЕВМАТОЛОГИИ

**И.А. Палиенко, С.И. Джулай**

**Резюме.** Освещается проблема вторичных ревматологических проявлений злокачественных опухолей разной природы и локализации. Описаны клинические проявления, механизмы развития и особенности терапии паранеопластического синдрома: гипертрофической остеоартропатии, ревматоидоподобного синдрома, амилоидного артрита, вторичной подагры, ревматической полимиалгии, дерматомиозита/полимиозита, миастенического синдрома Ламберта — Итона, пальмарного фасцита и артрита, синдрома панникулита и артрита, узловатой эритемы, эозинофильного фасцита, склеродермоподобного синдрома, паранеопластического васкулита, паранеопластического акрального васкулярного синдрома, синдрома Рейно, волчаночноподобного синдрома, синдрома рефлекторной симпатической рефлекторной дистрофии.

**Ключевые слова:** паранеопластический синдром, ревматологические заболевания, злокачественные опухоли.

## RHEUMATOLOGICAL PARANEOPLASTIC SYNDROMES

**I.A. Palienko, S.I. Dzhulay**

**Summary.** In this article we have covered the problem of presentation occult malignancy in form of secondary rheumatologic diseases. Clinical features, pathophysiology and therapeutic specificity of paraneoplastic: hypertrophic osteoarthropathy, carcinoma polyarthritis, amyloid arthritis, secondary gout, dermatomyositis and myositis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, palmar fasciitis and arthritis, panniculitis and arthritis, erythema nodosum, eosinophilic fasciitis, scleroderma-like syndromes, paraneoplastic vasculitis, paraneoplastic acral vascular syndrome, Raynaud's syndrome, lupus-like syndrome, reflex sympathetic dystrophy syndrome have been described.

**Key words:** paraneoplastic syndromes, rheumatological diseases, malignant tumors.

**Адреса для листування:**  
Палиенко Ігор Анатолійович  
E-mail: palienko@gmail.com