

УДК 616.71/72 – 006.04 – 008.6

Л. В. ЖУРАВЛЬОВА, М. О. ОЛІЙНИК, Ю. К. СІКАЛО

/Харківський національний медичний університет, Харків, Україна/

## Паранеопластичні ревматологічні синдроми

### Резюме

Паранеопластичний синдром є досить рідкісним проявом злоякісних новоутворень, однак наявність його у пацієнта може маскувати типовий перебіг пухлинних захворювань, а отже й впливати на ранню діагностику та вчасний початок протипухлинної терапії. Цей огляд адресовано ревматологам та лікарям загальної практики, в діагностичному пошуку яких повинно бути місце для виключення злоякісного процесу під маскою ревматичних захворювань. Описано типові м'язово-скелетні прояви злоякісних новоутворень, їх характерні особливості, а також висвітлено сучасні погляди щодо основних патомеханізмів цих синдромів.

**Ключові слова:** паранеопластичний синдром, злоякісні новоутворення, паранеопластичний артрит, паранеопластичний васкуліт

Взаємозв'язки між злоякісністю і ревматичними захворюваннями досить складні та інтригуючі. Діагностичні процедури у пацієнтів із симптомами системних захворювань і хвороб опорно-рухового апарату, які проводять лікарі загальної практики та ревматологи, спрямовані насамперед на підтвердження або виключення ревматичної патології. Проте слід пам'ятати, що важливим пусковим моментом розвитку ревматичної патології може бути наявність пухлинного процесу. Двосторонні взаємозв'язки полягають у тому, що злоякісний процес може виникнути в умовах раніше наявного ревматичного захворювання або як результат лікування цього захворювання. З іншого боку, певні методи лікування раку можуть проявлятися розвитком ревматичних синдромів. Паранеопластичні ревматологічні синдроми (ПНРС) є проявами онкологічного захворювання, при якому спостерігають широкий спектр неспецифічних пухлинних симптомів, що не пов'язані з безпосереднім механічним впливом пухлинної маси або віддалених метастазів. Для діагностики ПНРС, таких як гіпертрофічна остеоартропатія, паранеопластичний поліартрит, асоційований з раком міозит, викликана пухлиною остеомаляція тощо, вкрай важливим є ретельне клінічне дослідження в умовах достатньої інформованості про особливості основних симптомів і синдромів, характерних для розвитку ревматичної патології, пов'язаної з відповідними пухлинними утвореннями. Патогенез ПНРС складний і в більшості випадків не повністю зрозумілий. Відзначається вибірковий вплив пухлин на тканини опорно-рухового апарату, такі як окістя, синовіальна оболонка, підшкірна сполучна тканина, фасції, м'язи і кістки, за допомогою специфічних молекулярних процесів. Певні механізми були розкриті, що стало важливою ланкою у розумінні фізіологічної та патофізіологічної ролі таких медіаторів як судинний ендотеліальний фактор росту і фактор росту фібробластів 23 [1, 2]. Необхідно зазначити, що в клінічній практиці паранеопластичні синдроми трапляються рідко, але виявлення їх може бути важливою підказкою для лікарів про наявність прихованої неоплазії. Усе це покладає велику відповідальність на ревматологів у діагностиці злоякісних новоутворень і направленні пацієнта для своєчасного та ефективного початку протипухлинної терапії.

У цьому огляді ми описали характерні особливості різних ПНРС, які можуть трапитися в практиці як ревматологів, так і лікарів загальної практики, терапевтів і дерматологів.

### Паранеопластичний артрит (ПА)

Одним із найпоширеніших паранеопластичних синдромів є ПА. Він може проявлятися у вигляді моно-, оліго- і поліартриту, іноді бувають і артралгії. ПА може діагностуватися до виявлення пухлинного захворювання або перебігати одночасно з ним. Найчастіше виникає артрит, обумовлений імунним синовіїтом. При цьому клінічна картина суглобового синдрому може нагадувати таку при ревматоїдному або реактивному артриті. У першому випадку розвивається симетричний поліартрит дрібних суглобів кистей і стоп, у другому – асиметричний оліго- або моноартрит великих суглобів переважно нижніх кінцівок. Зрідка ПА перебігає з ураженням хребта за типом анкілозивного спондилоартриту [3, 4]. На користь паранеопластичного варіанта артрити можуть свідчити наступні ознаки:

- вік старше 65 років;
- асиметричне ураження суглобів (частіше суглобів нижніх кінцівок);
- гострий початок артрити;
- високий рівень ШОЕ, підвищення гострофазових показників;
- симптоми астенизації (лихоманка, схуднення, зниження апетиту тощо);
- у більшості випадків відсутність ревматоїдного фактора, антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду, ревматоїдних вузликів (проте є дані про anti-CCP позитивних пацієнтів [5, 6]);
- рефрактерність до протизапальної терапії;
- ефективність протипухлинного лікування, що супроводжується позитивною динамікою суглобового синдрому.

Слід зазначити, що між станом пухлини і клінічною картиною артрити наявна кореляція: при прогресуючому зростанні пухлини – артрит активний, при лікуванні – активність артрити може істотно зменшуватись [7–10].

### **Синдром пальмарного фасціту і поліартриту (Palmar fasciitis and polyarthritis syndrome, PFPAS)**

PFPAS – симптомокомплекс, що включає болючу припухлість і скутість кистей, особливо долонь, ущільнення долонного апоневрозу, згинальні контрактури пальців кисті. Цей синдром асоціюється в основному з раком яєчників, однак описані випадки поєданого перебігу з іншими пухлинами, зокрема з раком молочної залози, простати [7].

PFPAS може мати локальний (з ураженням переважно кисті) або генералізований характер. Ураження кисті варіює від дифузного набряку до розвитку типових контрактур Дюпюїтрена. При цьому також спостерігають ураження плечових, п'ясно-фалангових і проксимальних міжфалангових суглобів, ранкову скутість. У пацієнтів наявні щільні й болючі вузли із потовщенням і почервонінням у ділянці долонної фасції, відзначаються біль і скутість у кистях, набряк пальців зі згинальною контрактурою із або без залучення інших суглобів, зокрема плечових і колінних. У деяких випадках захворювання може супроводжуватися еозинofilією [11, 12]. Описані також випадки остеомалачії (розм'якшення кісток) унаслідок уповільнення процесів кальцифікації та осифікації на тлі повільно зростаючих судинних і мезенхімальних пухлин, що локалізуються переважно в ділянці голови та шиї. Зокрема, описаний подібний синдром при ацинозноклітинній пухлині носа. Специфічного лікування цього стану немає, хоча спостерігають поліпшення на тлі терапії пухлинного процесу [13].

### **Ремітуючий серонегативний симетричний синовіїт з піттинговим набряком (Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting oedema syndrome, RS3PE)**

RS3PE вперше описали McCarty et al. [14] у 1985 році. Пізніше, за даними як ретроспективних, так і проспективних досліджень, повідомлялося про доволі значну кількість випадків RS3PE на тлі злоякісних новоутворень, що характеризує його як пухлинний маркер у літніх пацієнтів з ревматичними захворюваннями (частота виявлення від 20 % до 54 % випадків) [13, 15, 16]. Найчастіше RS3PE супроводжує солідні пухлини, зокрема рак простати, але не виключений при лейкозах. У разі «доброякісного» перебігу клінічні прояви регресують досить швидко, рецидивує вкрай рідко [17]. Клінічна картина характеризується гострим початком із розвитком поліартриту кистей та подушкоподібним набряком рук у пацієнтів, старших 50 років, частіше у чоловіків. Ревматоїдний фактор зазвичай негативний, ерозії відсутні. На відміну від RS3PE без злоякісних новоутворень, паранеопластичний RS3PE проявляється на тлі симптомів загальної інтоксикації і погано реагує на терапію глюкокортикоїдами. Пошук молекулярних маркерів розвитку цього стану привів до виявлення високого сироваткового рівня матричної металопротеїнази-3 та підвищення рівня ендотеліального фактора росту (Vascular endothelial growth factor, VEGF), і зниження його на тлі терапії глюкокортикоїдами [18]. Місце VEGF у розвитку онкологічних захворювань на сьогодні ретельно вивчається. Реальна важливість VEGF як потенційного маркера розвитку паранеопластичної RS3PE залишається дискусійною. Необхідно також зазначити, що RS3PE може бути як початковим проявом онкологічного захворювання, так і проявитися на його тлі. Крім того, поєднаний перебіг ПА і RS3PE відзначається у 10 % випадків, а деякі автори розглядають RS3PE як складову проявів ПА [19, 20].

### **Панікуліт, поліартрит, панкреатит (panniculitis, arthritis, pancreatitis, PPP)**

Тріада панікуліт, поліартрит і панкреатит відома як синдром PPP, частота його виявлення складає 0,3–1 % у пацієнтів з доброякісними або злоякісними захворюваннями підшлункової залози. Серед них найпоширенішою причиною PPP є ацинарно-клітинний рак підшлункової залози. Наявність синдрому PPP є поганою прогностичною ознакою в онкологічних пацієнтів; середня тривалість виживання після первинної шкірної висипки становить 4,75 місяця. Патогенез PPP до кінця не з'ясований. Згідно з основною гіпотезою, ураження паренхіми підшлункової залози та вивільнення її ферментів у кровотік призводить до гідролізу жирних часточок з утворенням гліцерину і вільних жирних кислот. Як наслідок, відбувається некроз жирних клітин підшкірної клітковини та інфільтрація періартикулярних тканин, з формуванням панікуліту і поліартриту.

Клінічні прояви PPP характеризуються наявністю панікуліту у вигляді чутливих еритематозних або червоно-коричневих вузликів, частіше в ділянці нижніх кінцівок. У тяжких випадках вузлики виражаються з виділенням маслянистої асептичної рідини коричневого кольору. Частота артритів у пацієнтів із синдромом PPP складає 40–56 %. Характеризується ураженням дрібних суглобів кистей, стоп, а також променево-зап'ясткових суглобів. Рентгенологічно виявляють звуження суглобової щілини, остеоліз, наявність патологічних переломів і розвиток некротичних змін.

Лікування синдрому PPP із застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) і глюкокортикоїдів не приводить до позитивного ефекту, тому метою терапії має бути насамперед лікування основного захворювання підшлункової залози [21]. У 45 % пацієнтів із цим синдромом артрит перебігає хронічно з поганою реакцією на НПЗП та цитостатики, часто турбує навіть після нормалізації рівня сироваткових панкреатичних ферментів. Панікуліт зазвичай минає після усунення гострого запалення паренхіми підшлункової залози. Однак панікуліт, пов'язаний з карциномою підшлункової залози, не має тенденції до регресу, в зв'язку з труднощами в лікуванні основного захворювання. Альтернативною терапією для симптоматичного лікування може бути застосування октреотиду, ефективність якого щодо клінічних проявів PPP була продемонстрована в клінічних дослідженнях серед пацієнтів з карциномою підшлункової залози [22, 23].

### **Паранеопластичний васкуліт (ПВ)**

ПВ частіше трапляється при лейкозі і лімфомах, рідше – при солідних пухлинах (раку легень, передміхурової залози, молочної залози, колоректальному раку, ниркових пухлинах). Частота ПВ складає близько 2–5 % з поміж усіх васкулітів [24, 25]. За даними мета-аналізу, частота поєданого перебігу гемобластозів з васкулітами складає 50–63 %. На рак сечовивідних шляхів припадає 40 % солідних пухлин, пов'язаних з ПВ [25]. При мієлодиспластичному і мієлопроліферативному синдромах (МДС/МПС), зазвичай уражаються судини дрібного, рідше – середнього калібру. Тому такі васкуліти, як гігантоклітинний артеріїт і артеріїт Такаясу, рідко асоціюються з неоплазіями [26–28]. Проте в літературі описані випадки васкуліту великих судин, що виникає на тлі хронічного мієлолейкозу [29–31]. Найпоширенішим васкулітом, що має найчіткіше доведений зв'язок зі злоякісними новоутвореннями, є

лейкоцитокластичний шкірний васкуліт. Podjasek зі співавторів. [32] описали 17 пацієнтів з лейкоцитокластичним васкулітом, у чверті з них був рак легень. Гранулематоз з поліангіїтом (гранулематоз Вегенера), мікроскопічний поліангіїт і некротизуючий васкуліт (синдром Чарга–Стросса) та пурпура Шенляйн–Геноха в контексті ПВ описуються рідко [33–35].

Слід зазначити, що елементи висипу при ПВ характеризуються мінливістю – можуть змінюватися і переходити один в інший. Як і при інших ПНС, васкуліт може бути раннім проявом пухлини [7].

### Рак-асоційований міозит (РАМ)

Дерматомиозит (ДМ) та поліміозит (ПМ) часто асоціюються із злоякісними пухлинами. Доведено, що ризик розвитку пухлини при ДМ вищий, ніж при ПМ. Частота пухлинного ДМ/ПМ у дорослих пацієнтів становить 15–30 % серед усіх випадків захворювання, а в осіб похилого віку досягає 50 %. Група ризику – чоловіки старше 50 років (>70 %). У більшості випадків пухлина виявляється після початку ДМ, як правило, протягом перших двох-трьох років хвороби [36].

Згідно з даними статистики, в європейських країнах ДМ асоціюється з раком яєчників, раком легень, підшлункової залози, шлунка і колоректальним раком [37]. В азійських країнах ДМ може асоціюватися з носоглотковою карциномою [38]. ПМ більше пов'язаний з неходжкінськими лімфомами, а також з раком легень і сечового міхура. Аденокарцинома є найпоширенішою пухлиною, пов'язаною з ДМ/ПМ, і становить 70 % злоякісних новоутворень [37]. В основі механізму розвитку пухлинного ДМ припускають можливість перехресних реакцій між пухлинами і м'язовими антигенами [39, 40]. Пухлина на початковому етапі розвитку може бути джерелом антигену, а імунна відповідь, спрямована проти новоутворення, також перехресно буде вражати м'язову тканину, формуючи таким чином запальну відповідь [41].

Клінічна картина РАМ схожа з типовими проявами ДМ/ПМ. Особливостями перебігу пухлинного ДМ є маніфестація захворювання у хворих старше 40 років, тяжке ураження шкіри з виразками, лейкоцитокластичний васкуліт, тяжке ураження м'язів з розвитком дисфагії і дихальної недостатності [35]. Також характерними є розвиток феномену Рейно, інтерстиціальної хвороби легень, артриту, лихоманки, наявність позитивних антиядерних антитіл, антитіл до ядерного антигену і антисинтетазних антитіл, рефрактерність до терапії глюкокортикоїдами і поліпшення стану після радикальної терапії онкологічної патології [36, 39, 42, 43]. Ризик розвитку онкопатології зберігається до 5 років після початкового встановлення діагнозу ДМ/ПМ.

### Гіпертрофічна (легенева) остеоартропатія (ГОА)

На тлі деяких злоякісних новоутворень водночас з ПА може розвинути синдром Марі–Бамбергера (вторинна гіпертрофічна остеоартропатія (ГОА)). Частота виявлення ГОА сягає 22–30 % у хворих на рак легень (при мезотеліомі – у 50–60 % випадків, при бронхогенному раку легень – у 10–20 % випадків), переважно у чоловіків. Зрідка синдром зустрічається при пухлинах шлунково-кишкового тракту, лімфомі й лімфогранулематозі з метастазами в лімфатичні вузли середостіння. У патогенезі паранеопластичної ГОА обговорюється місце остеобластстимулюючих агентів та інших факторів, що продукуються пухлиною [44].

Клінічна картина цього синдрому характеризується наявністю періостозу кінцевих відділів довгих трубчастих кісток (частіше передпліч та гомілок), а також кісток стоп і кистей. У місцях періостальних змін може спостерігатися виражений пекучий біль з набряком і тугорухливістю суглобів пальців, м'язовою слабкістю, циліндричним розширенням дистальної третини кінцівок унаслідок продукції незапальних синовіальних випотів, які найпомітніші в великих суглобах, деформацією пальців обох рук за типом барабаних паличок, змінами нігтів у вигляді годинникових скелець. Крім основного синдрому, у пацієнтів з вторинною ГОА спостерігають симптоми загальної інтоксикації, наростаюче схуднення, значне збільшення ШОЕ. При рентгенологічному дослідженні кісток відмічається наявність подвійного кортикального шару (симптом «трамвайних рейок») [9].

Поліпшення стану відбувається при терапії основного захворювання. Зокрема, є дані про ефективність бісфосфонатів, зокрема золедронової кислоти, для полегшення симптомів захворювання [45].

### Пухлинна остеомаліяція (Tumor TIO)

Пухлино-індукована остеомаліяція (ТІО), також відома як онкогенна гіпофосфатемічна остеомаліяція, є рідкісним ПНС, яка викликається пухлинами, що секретують фосфатуричний гормон – фактор росту фібробластів 23 (FGF23) або білок Frizzled-4, і характеризується гіпофосфатемією з остеомаліяцією. Більшість пухлин, які спричиняють цей стан, є окремою групою і класифікуються як фосфатуричні мезенхімальні пухлини змішаного сполучнотканинного типу [46, 47]. Проблема діагностики пухлин цього типу ускладнена їх малими розмірами та довільною локалізацією в м'яких тканинах або кістках будь-якої ділянки організму. Є повідомлення про високу діагностичну цінність сцинтиграфії з використанням синтетичного октреотиду, міченого метастабільним технецієм (Tc-99m-HYNIC-TOC) – пухлину локалізовано у 95 % (37/39) пацієнтів з ТІО [48, 49]. Клінічно захворювання проявляється болем у стопах, грудній клітці. Поступово, на тлі наростаючої м'язової слабкості, больовий синдром поширюється на великі суглоби, спину. Рентгенологічно – на фоні остеопенії можуть виявлятися переломи різних кісток скелета (тазових, хребців, передпліччя, гомілок, стоп, кистей). Привертають увагу «розмитість» кортикального шару трубчастих кісток, деформація тіл хребців за типом клиноподібної, що відрізняє її від деформації при синдромі Фанконі. У біохімічних дослідженнях відзначається гіпофосфатемія та низька тубулярна реабсорбція фосфору.

Вибором тактики лікування є повна хірургічна резекція пухлини, якщо це можливо, і медикаментозна терапія фосфатами з активним вітаміном D, що дозволяє підвищити рівень фосфатів у плазмі крові, у випадку, коли пухлину неможливо локалізувати і видалити.

### Паранеопластична склеродермія (ПСА)

Системна склеродермія (ССД), що пов'язана з неоплазією, трапляється досить рідко, є повідомлення лише про невелику кількість випадків. Нещодавній мета-аналіз популяційного когортного дослідження, проведеного Onishi зі співавторів, показав, що рак легень був найчастішим типом злоякісного новоутворення, яке діагностували в осіб із ССД, наступними за частотою були рак жовчного міхура і печінки, а також різні гемобластози [50]. Дані щодо поширення злоякісних новоутворень у всіх пацієнтів з ССД варіюють від 3 до 11 % [51, 52]. У разі одночасної маніфестації

склеродермії і пухлини подальший розвиток можливий у чотирьох напрямках: незалежний один від одного розвиток патологій; склеродермія внаслідок пухлини; пухлина внаслідок склеродермії; або пухлина, індукована імуносупресивною терапією [53].

Патогенетичні механізми розвитку симптомів ССД пов'язані з речовинами, які секретуються пухлиною (гормони, цитокіни тощо). Пухлинні клітини додатково індукують цитотоксичну й аутоімунну відповідь. Склеродермія характеризується імунологічно дисрегуляцією, васкулопатією і гіперпродукцією позаклітинного матриксу активованими фібробластами. Ендотеліальні, запальні та мезенхімальні клітини продукують цитокіни, хемокіни і фактори росту, наприклад інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин- $\alpha$ , колаген  $\alpha 1$ , фактор росту сполучної тканини, основний фактор росту фібробластів (bFGF).

Клінічна картина ССД і ПСД схожа і має три основні варіанти проявів. Перший варіант характеризується переважним ураженням періартикулярних тканин з переважанням індуративних змін, наявністю фіброзиту, контрактур, артралгій, осалгій, міалгій. Судинні порушення та вісцеропатії не розвиваються. При другому варіанті, перебіг якого характерний у віці 35–40 років, спостерігаються типові клінічні прояви системної склеродермії, що відрізняються торпідністю, резистентністю до лікування та швидкопрогресуючим перебігом хвороби. Для третього варіанту властива наявність лише загальної симптоматики: наростаючої загальної слабкості, схуднення, поліартралгій, міалгій, змін у лабораторних показниках. Необхідно також пам'ятати про можливість розвитку типової склеродермії у пацієнтів із злоякісними пухлинами. Для виключення псевдосклеродермічного ПНРС і ПСД слід зважити на невмотивоване схуднення, погіршення загального стану, різке наростання слабкості, підвищення температури тіла, порушення апетиту, появу болісного кашлю, осалгій, міалгій та інші прояви. Повинні насторожувати відсутність помітної позитивної динаміки в клінічних проявах і лабораторних показниках під час проведення адекватної для ССД терапії і швидке прогресування захворювання [10]. Випадки відсутності позитивної динаміки перебігу склеродермії після видалення пухлини не слід розглядати як прояви ПНРС.

### Sweet-синдром (СС)

СС характеризується раптовою появою болючих еритематозних бляшок, папул і вузликів на обличчі, тулубі та кінцівках, а також нейтрофілією і лихоманкою. Встановлено, що у 20 % пацієнтів СС розвивається на фоні існуючого новоутворення, частіше при гострому мієлоїдному лейкозі або іншому гемобластозі. Солідні пухлини, асоційовані з СС – це рак молочної залози, сечостатевої системи і шлунково-кишкового тракту. Клінічна маніфестація СС зазвичай збігається з початковими проявами раку або може розвиватися на тлі його рецидиву. Терапія першої лінії включає кортикостероїди, колхіцин і розчин Люголя. В цілому, паранеопластичний СС менш чутливий до терапії, ніж непаранеопластичні випадки, і лікування основного захворювання може позитивно вплинути на вираження симптомів захворювання [54, 55].

### Висновки

Клінічними масками злоякісних новоутворень нерідко є ревматологічні синдроми. Патогенез більшості паранеоплазій вивче-

ний недостатньо, однак є дані про вплив деяких пухлинних факторів на м'язово-скелетні тканини (наприклад, VEGF при RS3PE або FGF23 при TIO). ПНРС можуть бути першими ознаками окультного новоутворення або його рецидиву. Незважаючи на низьку частоту розвитку ПС, інформованість та своєчасне розпізнавання різних клінічних моделей паранеоплазій ревматологами та лікарями інших загальнотерапевтичних спеціальностей має вирішальне значення для ранньої діагностики і вчасного лікування раку. Якщо характерні симптоми з боку опорно-рухового апарату не дають адекватної відповіді на терапію, слід шукати причину у вигляді злоякісного новоутворення.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів при підготовці цієї статті.

### Список використаної літератури

- Leipe J. Paraneoplastische Syndrome in der Rheumatologie / J. Leipe, H. Schulze-Koops // Internist. – 2018. – Vol. 59. – P. 145. DOI: 10.1007/s00108-017-0376-z.
- Schmalzing M. Z. Paraneoplastische Syndrome in der Rheumatologie / M. Z. Schmalzing // Zeitschrift für Rheumatologie. – 2018. – Vol. 77. – P. 309. DOI: 10.1007/s00393-018-0445-2.
- Паранеопластический артрит / А. Н. Калягин, Т. В. Григорьева, О. В. Антипова, О. А. Большедворская // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 5. – С. 139–141.
- Ивашкин В. Т. Паранеопластический артрит: этиопатогенез — клинико-диагностические параллели / В. Т. Ивашкин // Клиническая геронтология. – 2009. – Т. 15.2. – С. 27–33.
- Anticyclic citrullinated peptide antibody-positive paraneoplastic polyarthritiis in a patient with metastatic pancreatic cancer / S. Kumar, S. Sethi, F. Irani, B. Y. Bode // Am. J. Med. Sci. – 2009. – Vol. 338. – P. 511–512.
- Report of anti-CCP antibody positive paraneoplastic polyarthritiis and review of the literature / E. Larson, D. Etwaru, C. Siva, K. Lawlor // Rheumatol Int. – 2011. – Vol. 31. – P. 1635–1638.
- Ревматические маски паранеопластического синдрома в практике врача-ревматолога [Электронный ресурс] / Н. Г. Ткаченко, Н. С. Чернякова, И. С. Чимерева [и др.] // Научный вестник здравоохранения Кубани. – 2016. – № 47 (5). – Режим доступа: <http://vestnik.kkb2-kuban.ru/pdf/16/05/03.pdf>
- Marmur R. Cancer-associated neuromusculoskeletal syndromes. Recognizing the rheumaticneoplastic connection / R. Marmur, L. Kagen // Postgraduate medicine. – 2002. – Vol. 4. – P. 66–78.
- Светлова М. С. Ревматические паранеопластические синдромы / М. С. Светлова // РМЖ. – 2014. – № 7. – С. 496–498.
- Актуальные вопросы внутренних болезней [Электронный ресурс]: сб. науч. тр. науч.-практ. конф. посвящ. 55-летию 2-й кафедры внутренних болезней Белорус. гос. мед. ун-та, Минск, 6 декабря 2018 г. / С. В. Хидченко, К. А. Чиж, В. Г. Апанасович [и др.] Паранеопластические синдромы в практике ревматолога. – С. 178–187.
- Clarke L. L. Palmar fasciitis and polyarthritiis syndrome associated with transitional cell carcinoma of the bladder / L. L. Clarke, C. T. Kennedy, P. Hollingworth // J. Am. Acad. Dermatol. – 2011. – Vol. 64. – P. 1159–1163.
- Qureshi A. A. Palmar fasciitis and polyarthritiis syndrome in patients with ovarian cancer—a case report and review of the literature / A. A. Qureshi, A. Saavedra // Hand (N Y). – 2011. – Vol. 6. – P. 220–223.
- Lama Azar Paraneoplastic rheumatologic syndromes / Lama Azar, Atul Khasnis // Curr. Opin. Rheumatol. – 2013. – Vol. 25. – P. 44–49. DOI:10.1097/BOR.0b013e328359e780
- Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema: RS3PE syndrome / D. J. McCarty, J. D. O'Duffy, L. Pearson [et al.] // JAMA. – 1985. – Vol. 254 (19). – P. 2763–2767. DOI: 10.1001/jama.1985.03360190069027.
- Manger B. Paraneoplastic syndromes in rheumatology / B. Manger, G. Schett // Nat. Rev. Rheumatol. – 2014. – Vol. 10 (11). – P. 662–670. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.138.
- Yao Q. Is remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) a subset of rheumatoid arthritis? / Q. Yao, X. Su, R. D. Altman // Semin Arthritis Rheum. – 2010. – Vol. 40. – P. 89–94.
- Li H. RS3PE: clinical and research development / H. Li, R. D. Altman, Q. Yao // Curr. Rheumatol. Rep. – 2015. – Vol. 17. – P. 49. DOI: 10.1007/s11926-015-0525-0
- High serum matrix metalloproteinase 3 is characteristic of patients with paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome / T. Origuchi, K. Arima, S. Y. Kawashiri [et al.] // Mod. Rheumatol. – 2012. – Vol. 22. – P. 584–588.

19. RS3PE syndrome presenting as vascular endothelial growth factor associated disorder / K. Arima, T. Origuchi, M. Tamai [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64 (11). – P. 1653–1655. DOI: 10.1136/ard.2004.032995.
20. Mittal K. Angiogenesis and the tumor microenvironment: vascular endothelial growth factor and beyond / K. Mittal, J. Ebos, B. Rini // *Semin. Oncol.* – 2014. – Vol. 41 (2). – P. 235–251. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.02.007.
21. Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritis / J. Narvaez, M. M. Bianchi, P. Santo [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 39. – P. 417–423.
22. Disordered Presentation of Paraneoplastic Pancreatitis, Polyarthritis and Panniculitis (PPP) Syndrome in a Patient with End-Stage Pancreatic Cancer. / Maarouf Melody, Wickenheiser Marilyn, Sligh James [et al.] // *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine.* – 2018. – Vol. 2. – P. 54. 10.25251/skin.2.1.8.
23. Subcutaneous Fat Necrosis/Panniculitis and Polyarthritis Associated With Acinar Cell Carcinoma of the Pancreas: A Rare Presentation of Pancreatitis, Panniculitis and Polyarthritis Syndrome / Borowicz Jessica, Morrison Megan, Hogan Daniel, Miller Richard. // *Journal of drugs in dermatology.* – 2010. JDD. 9. P. 1145–1150.
24. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients / O. Fain, M. Hamidou, P. Cacoub [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 57. – P. 1473–1480.
25. Paraneoplastic vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases / R. Solans-Laque, J. A. Bosch-Gil, C. Perez-Bocanegra [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 35. – P. 294–304.
26. Large-vessel vasculitis as an early manifestation of chronic myelomonocytic leukemia / J. K. Park, A. C. Gelber, G. Zheng [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2011. – Vol. 29, No. 20. – P. e601–e603.
27. Paraneoplastic large vessel arteritis complicating myelodysplastic syndrome / S. Fleming, E. Hellsström-Lindberg, K. Burbury, J. F. Seymour // *Leukemia and Lymphoma.* – 2012. – Vol. 53, No. 8. – P. 1613–1616.
28. Large-vessel arteritis and myelodysplastic syndrome: report of two cases / M. Steurer, G. Fritsche, A. Tzankov [et al.] // *European Journal of Haematology.* – 2004. – Vol. 73, No. 2. – P. 128–133.
29. Gornik H. L. Aortitis / H. L. Gornik, M. A. Creager // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117, No. 23. – P. 3039–3051.
30. Successful allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelomonocytic leukemia complicated by refractory aortitis / M. Mori, K. Togami, H. Fujita [et al.] // *Bone Marrow Transplantation.* – 2010. – Vol. 45, No. 4. – P. 796–797.
31. Migratory large vessel vasculitis preceding acute myeloid leukemia: a case report / Dinusha Chandratilleke, Anthea Anantharajah, Mauro Vicaretti [et al.] // *Journal of Medical Case Reports* volume. – 2017. – Vol. 71, No. 11.
32. Cutaneous small-vessel vasculitis associated with solid organ malignancies: the Mayo Clinic experience, 1996 to 2009 / J. O. Podjasek, D. A. Wetter, M. R. Pittelkow, D. A. Wada // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2012. – Vol. 66. – P. e55–e65.
33. Henoch-Schönlein Purpura associated with solid-organ malignancies: three case reports and a literature review / J. O. Podjasek, D. A. Wetter, M. R. Pittelkow, D. A. Wada // *Acta. Derm. Venereol.* – 2012. – Vol. 92. – P. 388–392.
34. Zurada J. M. Henoch-Schönlein purpura associated with malignancy in adults / J. M. Zurada, K. M. Ward, M. E. Grossman // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2006. – Vol. 55, Suppl 5. – P. S65–S70.
35. A clinical study of Henoch-Schönlein Purpura associated with malignancy / H. Mitsui, N. Shibagaki, T. Kawamura [et al.] // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2009. – Vol. 23. – P. 394–401.
36. Baer A. N. Paraneoplastic muscle disease / A. N. Baer // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2011. – Vol. 37. – P. 185–200.
37. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study / C. L. Hill, Y. Zhang, B. Sigurgeirsson [et al.] // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P. 96–100.
38. Zhang W. Dermatomyositis and malignancy: a retrospective study of 115 cases / W. Zhang, S. P. Jiang, L. Huang // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2009. – Vol. 13 – P. 77–80.
39. The incidence and associations of malignancy in a large cohort of patients with biopsy-determined idiopathic inflammatory myositis / V. Limaye, C. Luke, G. Tucker [et al.] // *Rheumatol Int.* – 2012.
40. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy / Y. Ichimura, T. Matsushita, Y. Hamaguchi [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71. – P. 710–713.
41. Necrotizing myopathy: clinicoserologic associations / E. Ellis, J. Ann Tan, S. Lester [et al.] // *Muscle Nerve.* – 2012. – Vol. 45. – P. 189–194.
42. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis / I. N. Targoff, G. Mamyrova, E. P. Trieu [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 3682–3689.
43. Cancer-associated myositis and anti-p155 autoantibody in a series of 85 patients with idiopathic inflammatory myopathy / E. Trallero-Araguas, M. Labrador-Horrillo, A. Selva-O'Callaghan [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2010. – Vol. 89. – P. 47–52.
44. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy as a paraneoplastic manifestation of lung cancer / T. Ito, K. Goto, K. Yoh [et al.] // *J. Thorac. Oncol.* – 2010. – Vol. 5. – P. 976–980.
45. Jayakar B. A. Treatment of hypertrophic osteoarthropathy with zoledronic acid: case report and review of the literature / B. A. Jayakar, A. G. Abelson, Q. Yao // *Semin. Arthritis. Rheum.* – 2011. – Vol. 41. – P. 291–296.
46. Tumor-induced osteomalacia / W. H. Chong, A. A. Malinolo, C. C. Chen, M. T. Collins // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2011. – Vol. 18. – P. R53–R77.
47. Carpenter T. O. Oncogenic osteomalacia: a complex dance of factors / T. O. Carpenter // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1705–1708.
48. Tumor-induced osteomalacia: an important cause of adult-onset hypophosphatemic osteomalacia in China: report of 39 cases and review of the literature / Y. Jiang, W. B. Xia, X. P. Xing [et al.] // *J. Bone. Miner. Res.* – 2012. – Vol. 27. – P. 1967–1975.
49. Single center experience with tumor-induced osteomalacia. Technetium-99m octreotide scintigraphy successfully localized the tumor in the majority of patients / N. Ito, Y. Shimizu, H. Suzuki [et al.] // *Clinical utility of systemic venous sampling of FGF23 for identifying tumours responsible for tumour-induced osteomalacia* // *J. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 268. – P. 390–394.
50. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies / A. Onishi, D. Sugiyama, S. Kumagai [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 65. – P. 1913–1921.
51. Paraneoplastic systemic sclerosis associated with colorectal carcinoma / Samotij Dominik [et al.] // *Reumatologia.* – 2018. – Vol. 56,3. – P. 194–198. DOI: 10.5114/reum.2018.76907
52. Malignancies in Italian patients with systemic sclerosis positive for anti-RNA polymerase III antibodies / P. Airo', A. Ceribelli, I. Cavazzana [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 38. – P. 1329–1334.
53. Jedlickova H. Paraneoplastic Scleroderma: Are There Any Clues? / H. Jedlickova, V. Durčanská, V. Vašků // *Acta Dermatovenerol Croat.* – 2016. – Vol. 24 (1). – P. 78–80.
54. Pelosof L. C. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment / L. C. Pelosof, D. E. Gerber // *Mayo Clinic proceedings.* – 2010. – Vol. 85 (9). – P. 838–854. DOI: 10.4065/mcp.2010.0099
55. Paraneoplastic Sweef's syndrome / Cunha Daniela Gomes [et al.] // *Anais brasileiros de dermatologia.* – 2018. – Vol. 93 (4). – P. 576–578. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20187353

## Резюме

### Паранеопластические ревматологические синдромы

Л. В. Журавлева, М. А. Олейник, Ю. К. Сикало

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Паранеопластические синдромы достаточно редки, но могут иметь значительное влияние на диагностику и исход опухолевых заболеваний. Злокачественные опухоли могут проявляться под маской ревматических заболеваний. Ревматологи и врачи общей практики должны быть знакомы с типичными мышечно-скелетными проявлениями злокачественных новообразований, для раннего выявления ранее не диагностированных опухолей и для своевременного начала противоопухолевой терапии. В данном обзоре описаны характерные особенности различных проявлений паранеопластических ревматологических синдромов. Кроме того, обсуждаются современные знания об основных патомеханизмах этих синдромов.

**Ключевые слова:** паранеопластический синдром, злокачественные новообразования, паранеопластический артрит, паранеопластический васкулит

## Summary

### Paraneoplastic rheumatological syndromes

L. V. Zhuravlyova, M. O. Oliynyk, J. K. Sikalo

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Paraneoplastic syndrome is a rare manifestation of malignant neoplasms. However, the presence of paraneoplastic syndrome in a patient may mask the typical course of tumor disease, as well as affect the early diagnosis and timely initiation of anticancer therapy. This review is addressed to rheumatologists and general practitioners. Patients with rheumatic disease must be closely followed to screen for malignancies. Typical musculoskeletal manifestations of malignant neoplasms are described, their characteristic features, and modern views on the main pathomechanisms of these syndromes are highlighted.

**Key words:** paraneoplastic syndrome, malignancy, paraneoplastic arthritis, paraneoplastic vasculitis