

©И. Ю. Головач<sup>1</sup>, Е. Д. Егудина<sup>2</sup>*Клиническая больница “Феофания” Государственного управления делами, г. Киев<sup>1</sup>  
ГЗ “Днепропетровская медицинская академия” МОЗ Украины, г. Днепр<sup>2</sup>***ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СКЛЕРОДЕРМОПОДОБНОГО  
ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА И СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ КАК ФАКТОРА  
ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА**

**Резюме.** Системная склеродермия (ССД) – аутоиммунное заболевание соединительной ткани, характеризующееся прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов. Характерные клинические признаки ССД могут маскировать онкологические заболевания, а паранеопластический процесс, в свою очередь, маскируется симптомами ССД.

**Цель исследования** – показать необходимость дифференциальной диагностики склеродермоподобного паранеопластического синдрома и ССД как фактора онкологического риска.

**Материалы и методы.** Проведен обзор и анализ данных научно-медицинской литературы.

**Результаты исследований и их обсуждения.** Иммунные реакции, участвующие в патогенезе ССД, могут способствовать развитию онкологической патологии; поэтому пациенты с факторами риска развития заболевания требуют наблюдения за возможным развитием неопластического процесса. Пациенты с ССД и аутоантителами к РНК-полимеразе III имеют значительный риск развития рака. Риск канцерогенеза наиболее высокий в первый год после постановки диагноза ССД. С другой стороны, симптомы ССД могут быть маской различных видов рака. Паранеопластический склеродермоподобный синдром, непосредственно не связан с первичной опухолью и ее метастазами, а обусловлен сложными вторичными воспалительно-дегенеративными изменениями системного, локального либо дистантного характера, зачастую протекающими в виде проявлений “перекреста” (overlap) ревматического и опухолевого заболеваний. Предполагается, что раковые клетки могут индуцировать синтез вещества, инициирующего фиброз кожи и внутренних органов. Дифференциация между идиопатической формой ССД, склеродермоподобным паранеопластическим синдромом и развитием рака на фоне ССД вызывает множество трудностей. В статье представлен анализ дифференциально-диагностических мероприятий, предлагается схема скрининга для ведения пациентов с диагнозом ССД, находящихся в группе риска развития малигнизации.

**Выводы.** Результаты анализа источников литературы доказывают актуальность углубленного изучения пациента с впервые выявленным склеродермоподобным синдромом, особенно в пожилом возрасте.

**Ключевые слова:** рак; склеродермия; паранеопластический процесс.

Системная склеродермия (прогрессирующий системный склероз) (ССД) – стадийно протекающее полиорганное заболевание с характерными вазоспастическими сосудистыми реакциями по типу синдрома Рейно и облитерирующей васкулопатией с ишемическими нарушениями, при котором развиваются специфические аутоиммунные расстройства, сопровождающиеся активацией фиброобразования и избыточным отложением коллагена в тканях [1].

Клинические и патологические проявления заболевания являются результатом трех различных процессов: (1) нарушения работы врожденного и приобретенного звеньев иммунной системы, приводящие к аномалиям гуморального (производство аутоантител) и клеточного иммунитета, (2) фибропролиферативная васкулопатия сосудов малого калибра и (3) дисфункция фибробластов, приводящая к избыточному накоплению коллагена и других матричных компонентов в коже, кровеносных сосудах и внутренних органах [2].

Прогрессирующее течение ССД приводит к развитию необратимых фиброзных изменений, приводящих к нарушению функции внутренних органов, что определяет высокую инвалидизацию больных и плохой прогноз заболевания [3]. Распространенность ССД больше среди пациентов европеоидной и меньше в монголоидной популяций. Заболеваемость ССД варьируется от 10,9 случая до 43 случаев на 1 миллион населения в год [4]. Заболеваемость выше у женщин, чем у мужчин, и причина этого несоответствия остается дискуссионной [5]. Более тяжелое и быстропрогрессирующее течение заболевания отмечается у афроамериканцев, пациентов старшего возраста, и преобладает в популяции среди женщин. Средний возраст начала заболевания составляет около 40–50 лет [5].

Американская коллегия ревматологов (ACR/EULAR) разработала классификационные критерии ССД (табл. 1), которые позволяют устанавливать достоверный диагноз на любой стадии заболевания и даже при отсутствии уплотнения кожи [6].

Пациенты, “набирающие” в сумме 9 и более баллов, классифицируются как имеющие достоверную (definite) ССД. Чувствительность новых критериев составила 91% и специфичность – 92 %.

Однако характерные клинические признаки ССД могут маскировать онкологические заболевания, а паранеопластический процесс, в свою очередь, маскируется симптомами ССД. Патологический механизм склеродермоподобного паранеопластического синдрома изучен не полностью. Согласно одной из теорий, предполагается, что раковые клетки могут индуцировать синтез вещества, инициирующего фиброз кожи и внутренних органов [7]. С другой стороны, многие исследования подтверждают, что пациенты, страдающие ССД, особенно старше 50 лет, имеют статистически более высокий риск развития рака [8].

Существует ряд исследований, в которых изучали ассоциацию злокачественных новообразований и склеродермии. В датском исследовании из национального реестра пациентов, страдающих ССД в период с 2000 по 2010 г., А. В. Olesen и соавт. [9] обнаружили 222 случая рака у пациентов с подтвержденным диагнозом ССД в анамнезе в течение 1–2 последних лет. В этом исследовании было установлено увеличение стандартизованного коэффициента заболеваемости раком (СКЗР) до 1,5. Мужчины имели более высокий уровень заболеваемости раком, чем женщины: СКЗР у мужчин составил 2,2 (1,7–2,8), а у женщин – 1,3 (1,1–1,6).

Таблица 1. Классификационные критерии системной склеродермии (ACR/EULAR) (2013)

Параметр	Вариант признаков	Балл
1. Уплотнение и утолщение кожи обеих рук выше пястно-фаланговых суставов (ПФС)		9
2. Уплотнение и утолщение кожи пальцев	• Отек пальцев • Все пальцы дистальнее ПФС	2 4
3. Дигитальная ишемия	• Язвочки • Рубчики	2 3
4. Телеангиэктазии		2
5. Капилляроскопические изменения		2
6. Легочная артериальная гипертензия и/или интерстициальное поражение легких		2
7. Феномен Рейно		3
8. Специфичные аутоантитела (анти-Scl-70, антицентромерные, к RNA-полимеразе III)		3

Следует отметить еще одно когортное исследование в юго-западной Англии, проведенное K. Siau и соавт. [10], в котором ученые изучали наличие злокачественных новообразований у пациентов с ССД. Выявлено 15 злокачественных новообразований у 68 пациентов с ССД. Хотя общее число случаев ССД было низким, авторы рассчитали относительный риск рака – 3,15 (СКЗР – 1,77–5,20) и обнаружили, что наиболее частая выявленная злокачественная патология была связана с поражением органов кроветворения.

Недавние исследования продемонстрировали, что пациенты с ССД и аутоантителами к РНК-полимеразе III имеют значительный риск развития рака в течение нескольких лет после начала основного заболевания. Были идентифицированы изменения в гене, кодирующем РНК-полимеразу III (POLR3A), и пациенты с соматическими мутациями в POLR3A имеют данные о специфических мутациях иммунного ответа Т-клеток с образованием аутоантител, перекрестно реагирующих с РНК-полимеразой III [8, 11].

В исследовании A. Onishi и соавт., суммируя повышенный риск развития злокачественных новообразований у пациентов с системным склерозом, демонстрируют, что риск развития рака наиболее высокий в первый год после постановки диагноза ССД [12].

Кроме того, ряд авторов [13,14] объединил 6 оригинальных исследований из Швеции, Шотландии, Австралии, США, Дании и Тайвани, в общей сложности – 6641 пациентов с ССД. Пациенты с системным склерозом имели повышенный риск развития всех видов рака (СКЗР – 1,4), у мужчин риск был выше (СКЗР – 1,85), чем у женщин (СКЗР – 1,33). Пациенты с ССД имели высокий риск развития рака легкого – (СКЗР – 3,18), мочевого пузыря (только женщины, СКЗР – 2,80), органов кроветворения (СКЗР – 2,57), печени (СКЗР – 3,6) и кожи (не меланомы) (только мужчины СКЗР – 2,34). Не было отмечено повышенного риска опухолей, специфичных для определенного пола пациентов, таких, как рак предстательной железы, шейки матки или матки, молочной железы. Авторы также провели вторичный анализ данных из реферальных центров и обнаружили повышенный риск развития рака пищевода (СКЗР – 9,59), рака ротоглотки, причем одно исследование в США выявило 25-кратное увеличение заболеваемости раком языка [15], что по всей видимости связано с наличием эзофагита и/или гастроэзофагеального рефлюкса.

Кроме того, пациенты с ССД имеют более высокий риск развития рака при высокой активности болезни и в

связи с назначенным лечением [16, 17]. Это можно объяснить повреждением вследствие хронического воспаления и фиброза, что может привести к злокачественной трансформации клеток в некоторых органах [18]. Например, ИЗЛ может способствовать развитию рака легких [19], а пациенты с тяжелой рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и пищеводом Барретта могут иметь более высокий риск развития рака пищевода [20]. Оверлап синдром ССД с первичным билиарным циррозом, наблюдаемый более часто у пациентов с лимитированной формой и антицентромерными антителами, является фактором риска развития злокачественных новообразований печени [21, 22].

Иммunosupрессивная терапия, используемая для лечения склеродермии, также может способствовать развитию малигнизации. Это такие препараты, как: мофетила микофенолат и циклофосфамид, часто используемые для лечения активной диффузной ССД, ИЗЛ или миозита при склеродермии. Хорошо известно, что увеличение кумулятивной дозы циклофосфамида повышает риск возникновения рака мочевого пузыря и гематологических злокачественных новообразований [23, 24]. Пациенты, у которых развивается склеродермия в пожилом возрасте, также имеют повышенный риск развития рака [16, 25].

Паранеопластический склеродермовидный синдром.

Известно, что склеродермия сама по себе, а также ее лечение могут способствовать последующему развитию малигнизации. Однако следует отметить, что у части пациентов с первичным паранеопластическим процессом развивается склеродермовидный синдром после диагностики онкологического процесса, что, в свою очередь, свидетельствует о роли специфической терапии раковых заболеваний в развитии склеродермии. В соответствии с этой гипотезой приводятся сообщения о том, что блеомицин, карбоплатин, гемцитабин и паклитаксел могут инициировать тяжелый феномен Рейно, критическую дигитальную ишемию и/или фиброз кожи [26, 27]. Иммунотерапия, направленная на уничтожение опухоли за счет использования иммунного ответа “хозяина”, может спровоцировать развитие аутоиммунной патологии [28], в свою очередь, лучевая терапия может стимулировать развитие локализованной склеродермии или усугубить ранее существовавшую склеродермию [29].

Дополнительные эпидемиологические данные демонстрируют, что у тех пациентов, у которых склеродермия манифестирует в пожилом возрасте, может иметь место

первично паранеопластическое заболевание с небольшим временным интервалом [30]. Паранеопластический синдром (ПНПС), непосредственно не связан с первичной опухолью и ее метастазами, а обусловлен сложными вторичными воспалительно-дегенеративными изменениями системного, локального либо дистантного характера, зачастую протекающими в виде проявлений “перекреста” (overlap) ревматического и опухолевого заболеваний [31, 32].

Механизм формирования паранеопластического синдрома связан с опухолевыми антигенами, на появление которых иммунная система человека реагирует образованием аутоантител, в том числе антител к топоизомеразе и антинуклеарных антител. В настоящее время известно более 400 типов таких антигенов [33].

Определённые признаки в клинической картине и данные обследования могут нацелить на наличие склеродермоподобного паранеопластического синдрома на ранней стадии диагностического процесса. К ним относятся:

- короткий временной интервал между диагнозом обоих заболеваний;
- пожилой возраст пациента;
- отягощенный наследственный анамнез в отношении онкологической патологии;
- наличие в анамнезе жизни паранеопластических заболеваний;
- асимметричный фиброз кожи;
- отсутствие или асимметричный синдром Рейно;
- отсутствие аномалий, характерных для ССД при капилляроскопии;
- отсутствие антител, характерных для склеродермии;
- наличие общих симптомов, такие, как лихорадка и потеря веса;
- отсутствие ответа на стандартное лечение (довольно сложно оценить в случае склеродермии, поскольку до настоящего времени не было обнаружено эффективного лекарственного средства для прекращения прогрессирования заболевания);
- исчезновение симптомов ССД после противоракового лечения и их появление при раке, вызвавшем реакцию.

У пациентов с ССД в нескольких исследованиях была продемонстрирована активация периферических В-лимфоцитов с нарушенным процентом апоптотических клеток по сравнению со здоровыми [34]. При ССД выжи-

ваемость и активация В-клеток увеличивается, увеличивается так же и процент менее зрелых В-лимфоцитов, что по-видимому, приводит к высокому риску развития лимфоидного канцерогенеза [35]. Более того, Y. Wang и соавт. [36] обнаружили, что уровни ацетилования и метилирования гистонов (ответственных за усиление транскрипции гена) в В-клетках у пациентов с ССД коррелируют с активностью заболевания. Следует отметить, что у пациентов с ССД обнаруживают повышенные сывороточные концентрации цитокинов, регулирующих активность, выживаемость и пролиферацию В-клеток [34]. В этом свете мы можем предположить, что склеродермические пациенты с плохо контролируемым заболеванием (более вероятное на ранней стадии ССД) более склонны к развитию гематологических злокачественных новообразований. В таблице 2 отражена дифференциальная диагностика ССД и склеродермовидного паранеопластического синдрома.

Учитывая вышесказанное, и ассоциацию склеродермии с повышенным риском развития рака, у пациентов с ССД должен проводиться целенаправленный скрининг злокачественных новообразований.

В обзоре мы хотели бы предложить алгоритм скрининга паранеопластического процесса, который должен выполняться у пациентов в дебюте ССД (рис. 1) в зависимости от возраста и пола пациентов. Этот алгоритм включает в себя комплексное физикальное обследование, включая пальпацию передних и задних шейных, надключичных, подмышечных и паховых лимфатических узлов; сканирование кожи с нетипичными поражениями, особенно с асимметрией, нечеткими границами, цветовым разнообразием или большим диаметром (>6 мм); тщательный осмотр полости рта; и пальпация щитовидной железы. Для пожилых пациентов, с манифестной склеродермией, мы предлагаем повторить колоноскопию или мазок Папаниколау один раз, даже если пациент прошел типичный возраст для рака толстой кишки (>75 лет) или скрининга на мазок Папаниколау (>65 лет). Женщинам должен быть назначен маммографический скрининг на рак молочной железы, вне зависимости от возраста. Дальнейший целенаправленный скрининг может потребоваться в зависимости от наличия конкретных факторов риска, как показано на рисунке. Следует отметить наличие у таких пациентов “красных флагов”: аутоантитела к РНК-полимеразе III, более старший воз-

**Таблица 2. Дифференциальная диагностика системной склеродермии и склеродермовидного паранеопластического синдрома**

Признак	ССД	Склеродермовидный паранеопластический синдром
Симметричный синдром Рейно	++	- (или асимметричный)
Осложненный наследственный анамнез в отношении раковых заболеваний	-	++
Наличие источников канцерогенеза	-	++
Асимметричный фиброз кожи или индурация	- (симметричный)	++
Аномалии на капилляроскопии	++	-
Регрессия склеродермальных симптомов на фоне противораковой терапии	-	++
Рецидив склеродермальных симптомов при активации опухолевого процесса	-	++
Начало в пожилом возрасте	-	++
Антинуклеарные антитела	++	+
Антицентромерные антитела	++ (лимитированная форма ССД)	-
Анти топоизомеразные антитела I (aSCL-70)	++ (диффузная ССД)	-

Предварительный диагноз СИСТЕМНЫЙ СКЛЕРОЗ		Пол		Факторы риска		Красные флаги	
Возраст	Рекомендации	Мужчины	Рекомендации	Состояния	Рекомендации	Красные флаги	Рекомендации
Любой	Тщательное объективное исследование: включая пальпацию щитовидной железы; осмотр ротовой полости	Все	RRS, PSA	Курение: 30+ пачко-лет или бросил <15 лет назад+возраст 55–80 лет	КТ ОГК	Anti-RNA полимеразы III + Начало дебюта ССД >65 лет	ОАК, белок и фракции, УЗИ ОМТ, УЗИ щитовидной железы, МСКТ с внутривенным усилением органов грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза, КФС, ЭФГДС, ПЭТ-КТ, онко-маркеры (СА- 125, СА- 19-9, РЭА и другие)
		<40 лет	УЗИ яичек	Высокий риск ИЗЛ	КТ с высокой разрешающей способностью		
>50 лет; впервые выявленная ССД >75 лет	Ограничение курения, инсоляции. Колоноскопия или ФГДС плюс сигмоидоскопия	Женщины	Рекомендации	Цирроз	Узи печени, АСТ, АЛТ, Фибротест	Агрессивное, атипичное, резистентное к лечению течение ССД	Потеря веса или выраженные симптомы, не коррелирующие с течением болезни
		Все	УЗИ ОМТ	Пищевод Баррета	ЭФГДС 1–3 раза в год		
		21–40 лет	Мазок, осмотр гинеколога	Рефрактерная ГЭРБ	ЭФГДС 1–3 раза в год		
		40–65 лет	Мазок, ПАП-тест, осмотр гинеколога, ежегодная маммография	Эзофагит	ЭФГДС 1-3 раза в год	Онкологические – анамнез в семье или у пациента	
		>65 лет	Мазок 1 раз в год, осмотр гинеколога, маммография однократно	Цитопения	ОАК, белок и фракции		
				Лечение ЦФ	Ежегодный ОАМ, цитология мочи		
				Лечение ММ	Ежегодное исследование кожи дерматоскопом		
				Дисфагия	Консультация ЛОР, исключение рака головы и шеи		

Рис. 1. Алгоритм диагностического поиска возможных паранеопластических процессов или злокачественного новообразования при системной склеродермии: УЗИ – ультразвуковое исследование; ПЭТ КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография; ЭФГДС – эзофагогастродуоденоскопия; КФС – колонофиброскопия; КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки; ЭФГДС – эзофагогастродуоденоскопия; ОМТ – органы малого таза; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография.

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

В работе мы хотели подчеркнуть, что появление симптомов склеродермии у пожилых пациентов является возможным паранеопластическим склеродермоподобным синдромом, однако не исключено появление первичной ССД в таком возрасте. Кроме того, у пациентов с ССД существует повышенный риск злокачественных новообразований. Так, обширный фиброз, эффект аутоантител и использование иммунодепрессантов (особен-

но циклофосфамид) связаны с более высокой частотой развития рака у пациентов с ССД. В частности считается, что органы, которые страдают от чрезмерного фиброза, такие, как легкие, кожа и даже грудь, подвергаются более высокому риску. Одно из раковых заболеваний, которое ассоциируется с ССД – это лимфопролиферативные опухоли, являющиеся вероятно, вторичными по отношению к хронической стимуляции В-клеток, происходящие на фоне течения основного заболевания – ССД.

Следовательно, пациенты с ССД особенно старшего возраста, при высокой активности заболевания и быстро прогрессирующем течении и высоком титре антител к аутоантителам, должны быть подвержены более тщательному скринингу и контролю по поводу онкологической патологии, особенно если пациент проявляет признаки и симптомы обоих состояний.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pathogenesis of systemic sclerosis / D. Pattanaik, M. Brown, B. Postlethwaite, E. Arnold // Front. Immunol. – 2015. – Vol. 6. – P. 272.
2. Jimenez S. A. Endothelial to mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of systemic sclerosis-associated pulmonary fibrosis and pulmonary arterial hypertension. Myth or reality? / S. A. Jimenez // Matrix Biology: Journal of the International society for Matrix Biology. – 2016. – Vol. 1. – P. 51–55.
3. Rheumatology / M. C. Hochberg, A. J. Silman, J. S. Smolen [et al.]. – Philadelphia: 5th ed PA: Mosby, 2010. – 2228 p.
4. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in Campo Grande, State of Mato Grosso do Sul, Brazil / C. H. Magno, N. Matos, R. Costa, F. Takahashi // Rev. Bras. Reumatol. – 2017. – Vol. 57 (2). – P.107–114.
5. Barnes J. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers / J. Barnes, M. D. Mayes // Curr. Opin. Rheumatol. – 2012. – Vol. 24 (2). – P. 165–170.
6. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative / F. Van den Hoogen, D. Khanna, J. Franssen [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 72 (11). – P. 1747–1755.
7. Shah A. Cancer and systemic sclerosis: novel insights into pathogenesis and clinical implications / A. Shah, A. Rosen // Curr. Opin. Rheumatol. – 2011. – Vol. 23. – P. 530–535.
8. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies / A. A. Shah, A. Rosen, L. Hummers [et al.] // Arthritis Rheum. – 2010. – Vol. 62 (9). – P. 2787–2795.
9. Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study / A. B. Olesen, C. Svaerke, D. K. Farkas, H. T. Sørensen // Br. J. Dermatol. – 2010. – Vol. 163. – P. 800–806.

10. Malignancy in scleroderma & patients from south west England: a population-based cohort study / K. Siau, C. J. Laversuch, P. Creamer, K. P. O'Rourke // *Rheumatol. Int.* – 2011. – Vol. 31. – P. 641–645
11. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma / M. Pia, C. Fonseca, M. Hellmich [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2014. – Vol. 16 (1). – P. 53.
12. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies / A. Onishi, D. Sugiyama, S. Kumagai, A. Morinobu // *Arthritis and Rheumatism.* – 2013. – Vol. 65 (7). – P. 1913–1921.
13. The risk of cancer development in systemic sclerosis: a meta-analysis / J. Q. Zhang, Y. N. Wan, W. J. Peng [et al.] // *Cancer Epidemiology.* – 2013. – Vol. 37 (5). – P. 523–527.
14. Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies / M. Bonifazi, I. Tramacere, G. Pomponio [et al.] // *Rheumatology.* – 2013. – Vol. 52 (1). – P. 143–145.
15. Examination of autoantibody status and clinical features associated with cancer risk and cancer-associated scleroderma / A. A. Shah, L. K. Hummers, L. Casciola-Rosen [et al.] // *Arthritis & Rheumatology.* – 2015. – Vol. 67 (4). – P. 1053–1061.
16. Shah A. Cancer and scleroderma: A paraneoplastic disease with implications for malignancy screening / A. Shah, L. R. Rosen // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 27 (6). – P. 563–570.
17. Novel risk factors related to cancer in scleroderma / D. Bernal-Bello, T. Garcíade, A. Guillén-del Castillo [et al.] // *Autoimmunity Reviews.* – 2017. – Vol. 16 (5). – P. 461–468.
18. Malignancies associated with systemic sclerosis / E. Szekanecz, S. Szamosi, A. Horváth [et al.] // *Autoimmun. Rev.* – 2012. – Vol. 11 (12). – P. 852–855.
19. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis in Korea: results from a single center / K. Y. Kang, H. W. Yim, I. J. Kim [et al.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology.* – 2009. – Vol. 38 (4). – P. 299–303.
20. Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis / J. Wipff, Y. Allanore, F. Soussi [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 52 (9). – P. 2882–2888.
21. Incidence, risk factors, and survival of hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: comparative analysis from two centers / A. Cavazza, L. Caballeria, A. Floreani [et al.] // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50 (4). – P. 1162–1168.
22. Stratification of hepatocellular carcinoma risk in primary biliary cirrhosis: a multicentre international study / P. J. Trivedi, W. J. Lambers, H. R. van Buuren [et al.] // *Gut.* – 2016. – Vol. 65 (2). – P. 321–329.
23. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients / M. Faurschou, I. J. Sorensen, L. Mellekjær [et al.] // *The Journal of Rheumatology.* – 2008. – Vol. 35 (1). – P. 100–105.
24. Monach P. A. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review / P. A. Monach, L. M. Arnold, P. A. Merkel // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62 (1). – P. 9–21.
25. Khoury L. E. Systemic sclerosis and malignancy: A review of current data / L. E. Khoury, J. Mosak // *J. Clin. Med. Res.* – 2016. – Vol. 8 (9). – P. 625–632.
26. Bessis D. Gemcitabine-associated scleroderma-like changes of the lower extremities / D. Bessis, E. Legouffe, J. J. Guilhou // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 2004. – Vol. 51 (2). – P. 73–76.
27. Diffuse scleroderma occurring after the use of paclitaxel for ovarian cancer / R. De Angelis, L. Bugatti, A. Cerioni [et al.] // *Clinical Rheumatology.* – 2003. – Vol. 22 (1). – P. 49–52.
28. Ioannou Y. Current evidence for the induction of autoimmune rheumatic manifestations by cytokine therapy / Y. Ioannou, D. A. Isenberg // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43 (7). – P. 1431–1442.
29. Sachsman S. M. First reported case of postirradiation pseudosclerodermatous panniculitis after stereotactic body radiation therapy for the treatment of non-small cell lung cancer / S. M. Sachsman, D. M. Haydel, C. N. Kim // *Am. J. Dermatopathol.* – 2016. – Vol. 38 (2). – P. 144–147.
30. Zeineddine N. Systemic sclerosis and malignancy: A review of current data / N. Zeineddine, L. E. Khoury, J. Mosak // *J. Clin. Med. Res.* – 2016. – Vol. 8 (9). – P. 625–632.
31. Héban B. Generalized pruritus preceding paraneoplastic neuropathy / B. Héban, N. Miret, L. Berthelot // *J. Clin. Neurosci.* – 2016. – Vol. 26. – P. 156–157.
32. Pileckyte M. Paraneoplastic rheumatic syndromes / M. Pileckyte, R. Baliūnaite, V. Tamulaitiene // *Medicina.* – 2008. – Vol. 39 (5). – P. 443–447.
33. Rheumatological diseases and cancer: the hidden variable of radiation exposure / E. Picano, R. Semelka, J. Ravenel, M. Matucci-Cerinic // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73 (12). – P. 2065–2068.
34. Role of B cells in the pathogenesis of sclerosis / S. Sanges, T. Guerrier, D. Launay, [et al.] // *Rev. Med. Interne.* – 2017. – Vol. 38 (2). – P. 113–124.
35. Yoshizaki A. (2016) B lymphocytes in systemic sclerosis: Abnormalities and therapeutic targets / A. Yoshizaki // *Journal of Dermatology.* – 2016. – Vol. 43 (1). – P. 39–45.
36. Aberrant histone modification in peripheral blood B cells from patients with systemic sclerosis / Y. Wang, Y. Yang, Y. Luo [et al.] // *Clinical Immunology.* – 2013. – Vol. 149 (1). – P. 46–54.

Получено 09.08.18

Электронный адрес для переписки: elizavetaegudina@gmail.com

©I. Yu. Holovach<sup>1</sup>, Ye. D. Yehudina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>“Feofaniia” Clinical Hospital State Management of Affairs, Kyiv<sup>2</sup>  
<sup>2</sup>Dnipropetrovsk Medical Academy<sup>2</sup>

#### DIFFICULTIES IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SCLERODERMA-LIKE PARANEOPLASTIC SYNDROME AND SYSTEMIC SCLERODERMA AS A FACTOR OF CANCER RISK

**Summary.** Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune connective tissue disease of unknown origin, characterized by progressive fibrosis of the skin and internal organs. The characteristic clinical signs of SSc can mask oncological diseases, and the paraneoplastic process in turn is masked by symptoms of SSc.

**The aim of the study** – to demonstrate the differential diagnosis necessity between scleroderma-like paraneoplastic syndrome and SSc as a risk factor for oncology.

**Materials and Methods.** The review and analysis of scientific and medical literature data is carried out.

**Results and Discussion.** Immune reactions taking part in SSc pathogenesis may contribute to cancer development; therefore patients with risk factors for this disease require observation for a neoplastic process. Patients with SSc and autoantibodies to RNA polymerase

III have a significant risk of the cancer developing. The risk of carcinogenesis is highest in the first year after the diagnosis of SSc. On the other hand, the symptoms of SSc can be a mask of various types of cancer. Paraneoplastic scleroderma-like syndrome is not directly associated with the primary tumor and its metastases, but it is caused by complex secondary inflammatory-degenerative changes of systemic, local or distant nature, often occurring as manifestations of "overlap" of rheumatic and tumor diseases. It is assumed that cancer cells can induce the synthesis of a substance that initiates fibrosis of the skin and internal organs. The differentiation between the idiopathic form of SSc, scleroderma-like paraneoplastic syndrome and the development of cancer in the background of the SSc causes many difficulties. This paper presents an analysis of differential diagnostic procedures which were performed and led to the final diagnosis, mentions types of cancers cooccurring with SSc and suggests a screening scheme for cancer development in patients with a diagnosis of SSc.

**Conclusions.** The results of the literature sources analysis prove the urgency of in-depth study of the patient with the newly discovered scleroderma syndrome, especially in the elderly.

**Key words:** cancer; scleroderma; paraneoplastic syndrome.

©І. Ю. Головач<sup>1</sup>, Є. Д. Єгудіна<sup>2</sup>

*Клінічна лікарня "Феофанія" Державного управління справами, м. Київ<sup>1</sup>  
ДЗ "Дніпропетровська державна медична академія" МОЗ України, м. Дніпро<sup>2</sup>*

#### **ТРУДНОЩІ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ СКЛЕРОДЕРМОПОДІБНОГО ПАРАНЕОПЛАСТИЧНОГО СИНДРОМУ Й СИСТЕМНОЇ СКЛЕРОДЕРМІЇ ЯК ФАКТОРА ОНКОЛОГІЧНОГО РИЗИКУ**

**Резюме.** Системна склеродермія (ССД) – аутоімунне захворювання сполучної тканини, що характеризується прогресуючим фіброзом шкіри та внутрішніх органів. Характерні клінічні ознаки ССД можуть маскувати онкологічні захворювання, а паранеопластичний процес, у свою чергу, маскується симптомами ССД.

**Мета дослідження** – показати необхідність диференційної діагностики склеродермоподібного паранеопластичного синдрому та ССД як фактора онкологічного ризику.

**Матеріали і методи.** Проведено огляд та аналіз даних науково-медичної літератури.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Імунні реакції, що беруть участь у патогенезі ССД, можуть сприяти розвитку онкологічної патології; тому пацієнти з факторами ризику розвитку захворювання вимагають спостереження за можливим розвитком неопластичного процесу. Пацієнти з ССД і аутоантитілами до РНК-полімерази III мають значний ризик розвитку раку. Ризик канцерогенезу найвищий у перший рік після постановки діагнозу ССД. З іншого боку, симптоми ССД можуть бути маскою різних видів раку. Паранеопластичний склеродермоподібний синдром, безпосередньо не пов'язаний з первинною пухлиною і її метастазами, а зумовлений складними вторинними запально-дегенеративними змінами системного, локального або дистантного характеру, часто перебігають у вигляді проявів "перехрещення" (overlap) ревматичного та пухлинного захворювань. Передбачається, що ракові клітини можуть індукувати синтез речовини, що ініціює фіброз шкіри і внутрішніх органів. Диференціація між ідіопатичною формою ССД, склеродермоподібним паранеопластичним синдромом і розвитком раку на тлі ССД спричиняє безліч труднощів. У статті представлено аналіз диференційно-діагностичних заходів, пропонується схема скринінгу для ведення пацієнтів із діагнозом ССД, які перебувають у групі ризику розвитку малігнізації.

**Висновки.** Результати аналізу джерел літератури доводять актуальність поглибленого вивчення пацієнта із вперше виявленими склеродермоподібним синдромом, особливо в похилому віці.

**Ключові слова:** рак; склеродермія; паранеопластичний процес.