

## ЛЕКЦИЯ

## ПРОБЛЕМА АССОЦИИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (патогенетические и клинические аспекты)

Н.Г. Гусева

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Ревматология как мультидисциплинарная наука имеет общность и сходство в определенных областях с другой важной проблемой современности, какой являются злокачественные опухоли и собственно канцерогенез [3]. Это области этиопатогенеза, клиники и лечения, имеющие теоретическое и не менее важное практическое значение. Хорошо известны ревматические маски, ревматическая манифестация злокачественных опухолей, т.н. паранеопластический синдром, и с другой стороны - развитие опухолевого процесса у больных ревматическими заболеваниями (РЗ). Подобные сочетания многообразны: общие представления и точные знания в этой области чрезвычайно важны с позиций диагностики и лечения. Каждому ревматологу, врачу широкой практики, да и другим специалистам известны большие трудности в ранней и дифференциальной диагностике таких ассоциаций, что усугубляет, наряду с нередко ошибочной терапией, неблагоприятный прогноз этой категории больных.

Частота ассоциаций РЗ и злокачественных опухолей в целом не известна, хотя имеются статистические данные в отношении некоторых конкретных нозологий. Наличие подобных больных в практике любого врача, нередкие публикации и широкое обсуждение этого вопроса в отечественной и зарубежной литературе подтверждают их распространенность и важность проблемы в целом.

Чем же обусловлен и как проявляется этот своеобразный перекрест (overlap), общность и сходство в развитии ревматических и опухолевых заболеваний?

Не останавливаясь детально на сложных и далеко не решенных вопросах этиологии и патогенеза этих заболеваний, рассмотрим ряд общих или сходных "причин" и условий развития патологического процесса, к которым можно отнести

- инфекционные (вирусные и др.)
- химические
- иммунологические
- генетические и другие факторы.

## I. Роль вирусов

В ревматологии сравнительно давно изучается и сейчас считается доказанной этиологическая, триггерная роль вирусов, в частности групп гепаденовирусов, вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловирусов, ретровирусов и др.

С другой стороны, хорошо известна вирусная теория онкогенеза; доказано участие вирусов в развитии определенных опухолей в эксперименте и клинике, у животных и человека. Опухолоподобные вирусы имеются в природе у всех видов животных. У человека этиологическая роль вирусов доказана при Т-клеточных лейкозах, лимфомах, раке печени, шейки матки и др. Обсуждаются онкогенный потенциал вирусов и механизмы его проявления. Вероятно, мы можем говорить и о ревматогеном потенциале вирусов, которым свойственно вызывать иммунные, аутоиммунные реакции и заболевания ревматологического профиля.

Особый интерес представляют общие для ревматических и онкологических заболеваний группы ДНК- и РНК-содержащих вирусов, которые могут индуцировать опухоли, а также - развитие аутоиммунных синдромов и ревматических болезней (табл. 1).

Известна этиологическая роль ДНК-вирусов гепатита В (HBV) и С (HCV) в ревматологии, в частности при системных васкулитах, и в онкологии, где они рассматриваются как маркеры высокого риска развития рака печени. Эпидемиологически доказано, что хроническая инфицированность HBV более чем в 100 раз повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Следует подчеркнуть, что хотя в настоящее время идентифицировано 7 видов вирусов гепатита (А, В, С, D, E, G и ТТ), хронизация инфекции, возможность длительной персистенции и репликации вируса вне печени доказаны лишь для HBV и HCV. Поэтому неудивительно, что аутоиммунные и системные проявления свойственны именно этим двум формам вирусного гепатита.

При HBV инфекции, согласно многолетним наблюдениям З.Г. Апросиной и ряда других авторов, эти проявления заключаются в суставном, мышечном и кожном синдромах, полинейропатии, реже - висцеритах и иммуно-пролиферативных нарушениях. HBs - антигемия обнаруживается более чем у 50% больных узелковым полиартериитом, наряду с выявлением HBs Ag и HBs Ab в циркулирующих иммунных комплексах и стенках пораженных сосудов.

HCV занимает особое место среди гепатотропных вирусов не только в связи с распространенностью в мире и ролью в развитии хронических заболеваний печени, но также благодаря его лимфотропным свойствам. Выявлена большая частота (до 50%) системных проявлений HCV: криоглобулинемия (43,5%), васкулиты различной локализации, синдром Рейно, артриты, синдром Шегрена (СШ), поражение легких, почек, миокардит, полинейропатия, полимиозит, аутоиммунный тиреозит, моноклональная иммуногаммапатия, В-клеточная лимфома.

Другая ДНК-содержащая группа - герпетических и герпес-подобных вирусов - включает хорошо известный вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ, HHV-4), которым инфицировано более 90% населения. Заражение в раннем детском возрасте протекает без клинических проявлений, во взрослом - в виде инфекционного мононуклеоза, хронической лимфомы Беркитта, неходжкинской лимфомы. В ревматологии вирус Эпштейна-Барр рассматривают как возможный триггерный фактор системных РЗ, в частности системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита (РА), СШ.

К группе герпес-вирусов относят и цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВ, HHV-5), которой также придают значение в развитии отдельных ревматических заболеваний (СКВ, системной склеродермии - ССД, СШ), но онкогенный потенциал ЦМВ не известен. Представляет интерес гипотеза J. Panday и С. Le Roy о провоцирующей роли латентной цитомегаловирусной инфекции при ССД и других аутоиммунных заболеваниях, возможном участии в развитии васкулопатий при ССД, отторжении аллографта и коронарном рестенозе - вследствие перекрестных реакций между эпитопами пептида ЦМВ и HLA-DR 4-цепями, име-

Таблица 1

**ВИРУСЫ-ТРИГГЕРЫ (ВОЗМОЖНЫЕ И ДОКАЗАННЫЕ) РЕВМАТИЧЕСКИХ И ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Вирусы	Ревматология	Онкология
Гепатит В (HBV) и С (HCV)	Системные васкулиты: узелковый полиартериит и др., криоглобулинемия	Рак печени В-клеточная лимфома
Вирус Эпштейна-Барр(HHV-4)	Системные заболевания соединительной ткани (СКВ, ССД, СШ)	Лимфома Беркита Лимфогрануломатоз Рак носоглотки
Цитомегаловирус (HHV-5)	СКВ, ССД, СШ	(?)
Вирус герпеса 8-го типа (HHV-8)	Модель изучения вирус-индуцированного иммунитета	Саркома Капоши Лимфопролиферативная патология
Парвовирус В19	Артриты	Онкогематологические заболевания
Ретровирус 5 (HRV-5)	СКВ, СШ и др.	Лейкозы, лимфомы, саркомы
Т-лимфотропный вирус типа 1 (HTLV-1)	СШ, полимиозит, альвеолит, РА (?)	Т-клеточная лимфома
Эндогенные ретровирусы (HEVR)	СКВ, РА, СШ	Онкопатология

ющими идентичную аминокислотную последовательность.

Вирус герпеса человека 8 типа (HHV-8) обладает тропизмом к определенным лимфолиферативным заболеваниям, что может находить отражение в ревматологии и в онкологии. HHV-8 был впервые выделен из кожи больных саркомой Капоши, которую согласно международной классификации ВОЗ рассматривают как злокачественную опухоль кровеносных сосудов. Характеризуется злокачественной пролиферацией капилляров и периваскулярных клеток соединительной ткани кожи и внутренних органов.

К ДНК-вирусам относится также достаточно распространенный парвовирус В19. Проведенные исследования показали, что у 20% инфицированных им лиц имеются суставные и другие ревматические проявления. При парвовирус-артропатиях отмечена ассоциация с HLA DR4.

Среди обширной группы РНК-содержащих человеческих ретровирусов (HRV) выделяются опухолеродные вирусы, вызывающие опухоли кроветворной системы и соединительной ткани (лейкозы, Т-лимфомы, саркомы). Предполагается, что ретровирусы также могут играть роль в этиологии или патогенезе аутоиммунных заболеваний. Человеческий ретровирус 5 (HRV-5) недавно обнаружен у больных полиартритом и СКВ; ранее ретровирус-подобные частицы были обнаружены в пораженных тканях при псориазе, СШ и РА. Среди возможных механизмов действия, индуцирующих аутоиммунные реакции, обсуждается молекулярная мимикрия между антигенами RNP и ядра ретровируса, воздействие суперантигенов с экспансией специфического подкласса Т-клеток, прямая стимуляция вирусным протеином иммунной системы через регуляторные провоспалительные цитокины.

Представляет интерес Т-клеточный лимфотропный вирус человека 1 типа (HTLV-1), который способен инфицировать эндотелиальные клетки и индуцировать продукцию цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ)-6, обладающие, как известно, провоспалительным эффектом. HTLV-1 является причиной Т-клеточного лейкоза взрослых и, как показал ряд исследований, может играть роль в развитии иммунного воспаления и таких заболеваний/синдромов, как полиартрит, СШ, полимиозит, альвеолит, увеит.

Существуют также эндогенные ретровирусы (ЭРВ, HEVR) или провирусы, которые присутствуют в геноме человека и обычно не патогенны, но могут приобретать патогенный потенциал при определенных условиях. Обсуждается их возможная роль в иммуносупрессии, опухолеобразовании и развитии некоторых аутоиммунных заболеваний (СКВ, РА, СШ). Проблема эндогенных ретровирусов важна с учетом терапии и ксенотрансплантации (пересадке органов от животных), когда при рекомбинации с ЭРВ воз-

можно появление новых вирусов с патогенным потенциалом.

Индукцированные вирусом аутоиммунные нарушения и иммунокомплексные механизмы лежат в основе развития патологии. По аналогии с известным высказыванием "мавр сделал свое дело и ушел" в отношении стрептококковой инфекции при ревматической лихорадке, для вируса при РЗ реальна и альтернатива: вирус персистирует, реплицируется и индуцирует прогрессирование болезни, а также торпидность к проводимому лечению. Уточнение механизмов развития вирус-индуцированной патологии важно для дифференцированного подбора активной терапии, преимущественно иммуносупрессивной с учетом аутоиммунных нарушений или/и противовирусной при персистенции вируса.

Интересным, более изученным в онкологии и значительно менее - в ревматологии, является вопрос об онкогенах, которые были выявлены и идентифицированы в вирусах. Оказалось, что не сам вирус, а опухолевый ген входит в геном и трансформирует клетку, и если его удалить из генетического аппарата вируса, то опухоль не возникает. Перспективно изучение возможности использования этого феномена в терапии и профилактике вирус-ассоциированных заболеваний.

Дальнейшие исследования показали, что в нормальных клетках есть гены, близкие к вирусным онкогенам, которые были названы протоонкогенами. Они регулируют жизнь клетки, но при мутациях (под воздействием химических агентов, излучения, вирусов) активируются, выходят из-под контроля и приобретают автономность. Обнаружено еще одно общее звено канцеро- и иммуногенеза - это гены супрессоры, подавляющие активность онкогенов. Главный их представитель - ген, контролирующий синтез белка p53 и процессы апоптоза. Онкогены некоторых вирусов инактивируют ген p53, что ведет к отмене апоптоза и накоплению мутаций в клетке. Следовательно, в начале эволюции клетки к опухолевому росту может лежать инактивация гена p53 путем случайной или индуцированной мутации или инактивация вирусным онкогеном. Как показали современные исследования, онкогены также могут вовлекаться в патогенез РЗ.

Таким образом, вирусы различных групп обладают онкогенным и ревматогеенным потенциалом. Ведется активный поиск и изучение вирусов, которые рассматриваются как триггерные факторы и маркеры ревматических и неопластических заболеваний.

Механизмы воздействия вирусов сложны и недостаточно изучены. Обсуждаются прямое повреждающее действие вируса или его компонентов на ткани, воздействие через

иммунный ответ на вирусные антигены, экспрессированные на поверхности клеточных мембран, механизмы молекулярной мимикрии, когда имеются общие антигенные детерминанты вирусных и тканевых антигенов хозяина. Известно, что вирусный геном может внедряться и интегрироваться с геномом клетки, персистировать и реплицироваться, что особенно характерно для группы ретровирусов.

При рассмотрении вопроса о вирус-ассоциированных РЗ необходимо подчеркнуть, что речь идет не о строго обязательной, облигатной роли вирусной инфекции в их этиологии, но о возможности развития определенных РЗ при заражении или хроническом носительстве вируса, особенно в сочетании с другими "дестабилизирующими" экзо- и эндогенными факторами. К таким факторам, имеющим и самостоятельное значение, относится воздействие химических агентов.

## II. Химические факторы (на производстве, в быту, экологические)

Роль химических факторов доказана как в онкологии, так и в ревматологии. Существует химическая теория онкогенеза; выделены определенные канцерогены, которые оказывают мутагенный эффект и стимулируют размножение клеток. Найдены и выделены промотеры - вещества, способствующие росту опухолевых клеток. Классическими примерами этиологической роли канцерогенов являются рак трубчатых органов, роль анилиновых красителей в возникновении рака мочевого пузыря, курения - в развитии рака легких. Современные данные о химическом канцерогенезе легли в основу разработки эффективных мер профилактики онкологических заболеваний, включая экологические программы.

В ревматологии, особенно при склеродермической группе болезней, роль химических факторов - от промышленных до продуктов питания и лекарств - также очевидна и доказана, в частности в отношении силиция, хлорвинила, органических растворителей, блеомицина и ряда других медикаментов, пищевых добавок и т.д. Известен токсический масляный синдром, развитие аутоиммунных синдромов и РЗ при использовании силикона и близких материалов в пластической хирургии и косметологии. Доказан токсический и адьювантный механизмы действия, возможны также мутагенный и стимулирующий эффекты химических факторов.

Создан международный центр по идентификации и дефиниции РЗ, ассоциированных с воздействием факторов внешней среды (Environmentally Associated Rheumatic Disorders, EARDS).

Выделены и включены в международную и отечественную классификации лекарственная красная волчанка, индуцированная склеродермия; в последние годы нарастает число наблюдений миозитов и васкулитов, индуцированных лекарствами, что, возможно, обусловлено большим количеством новых препаратов, применяемых во врачебной практике.

Для синдрома лекарственной СКВ характерны артралгии/артриты, миалгии, фотосенсибилизация, кожные высыпания, серозит, лихорадка, положительные АНА и антигистонные антитела. Наряду с ранее известными лекарствами - прокаинамидом, гидралазином и изониазидом, которые теперь реже используются, появились наблюдения люпус-подобных синдромов в связи с приемом этанерцепта и инфликсимаба, миноциклина, сульфасалазина, симвастатина и даже Са-блокаторов.

Склеродермический синдром характеризуется индурацией кожи, чаще в области акральных отделов конечностей, иногда очаговыми кожными изменениями, пойкилодермией, синдромом Рейно, артралгиями, миалгиями, поражением легких, положительными АНА и анти Scl-70-антителами у части больных. Среди индуцирующих склеродермию лекарств следует выделить L-триптофан, который

может вызывать также эозинофильный миалгический синдром и мультифокальный фиброз.

Хорошо известна роль противоопухолевых препаратов, в частности блеомицина, а в последние годы - топотекана в развитии ССД - подобных состояний. Блеомицин может ингибировать внутриклеточную репликацию ДНК, обладает фиброз-индуцирующим эффектом, что доказано в эксперименте и в клинике, а топотекан способен воздействовать на топоизомеразу и ДНК. Развитие синдрома Рейно, дигитальной ишемии и некрозов может осложнять лечение 5-фторфлуорацилом. Тамоксифен (ингибитор эстрадиола), который в настоящее время применяется для лечения рака молочной железы, может вызывать развитие острого полиартрита с обратным развитием симптоматики после отмены препарата.

Лекарственная миалгия, миозит, миопатия могут развиваться при использовании статинов (статино-индуцированная миопатия); при биопсии мышц у отдельных больных этой группы выявлены признаки митохондриальной миопатии.

Васкулит по типу ANCA-позитивного кожного узелкового полиартериита у лиц молодого возраста может быть связан с длительным приемом миноциклина, который используется для лечения *acne vulgaris*. Предполагается, что нейтрофильная миелопероксидаза способствует появлению реактивных метаболитов миноциклина, индуцирующих образование перинуклеарных ANCA. Аналогичный тип васкулита описан также при лечении антиревматоидными медикаментами (пропилтиурацилом и др.).

Особую форму ассоциации ревматических и опухолевых заболеваний представляют постхимиотерапевтические лекарственные синдромы, которые развиваются через 2-16 месяцев после проведенной по поводу злокачественной опухоли комбинированной химиотерапии (циклофосфамид, метотрексат, флуорацил и др.). Чаще речь идет о появлении миалгии, артралгии, периартикулярных изменений, теносиновитов, реж - склеродермо- и люпус-подобных заболеваний. Нередко в этих случаях используется условный термин "постхимиотерапевтический ревматизм".

Следует подчеркнуть, что применение иммуномодуляторов также может вести к аутоиммунной патологии. Так, после применения интерферона (альфа, гамма) описано развитие симметричного полиартрита, СКВ, и/или обострения имеющегося РЗ. В недавно опубликованном наблюдении интерферон-индуцированного полиартрита выявлено наличие у пациента HLA-DRB1 0404 - аллелей, нередко ассоциирующихся с РА; выдвинуто предположение о связи интерферон-артрита с генетической предрасположенностью к заболеванию. Аналогичные взаимоотношения химических и генетических факторов в реализации патологии склеродермии и др.

Это подтверждает общую концепцию об этиологической или триггерной роли ксенобиотиков и других факторов окружающей среды на фоне генетической предрасположенности к ревматическим (и онкологическим) заболеваниям в рамках мультифакториального генеза.

Роль генетических факторов сложна и недостаточно изучена. Как онко- так и РЗ не являются, как правило, строго наследственными, но имеют генетическую предрасположенность, которая может реализоваться при сочетании с другими факторами - эндогенными и экзогенными, в том числе с вышеперечисленными вирусными и химическими агентами.

## III. Иммунологические факторы

Прогресс в развитии новых технологий в онкологии и иммунологии позволил идентифицировать в последние годы > 400 аутоантигенов, среди которых выделяют онкопротеины, опухолевые супрессорные, пролиферативные и другие антигены. Все они могут участвовать в образовании аутоантител, а следовательно, в развитии аутоиммунных и ревматических заболеваний [5].

Наиболее значимыми группами антигенов являются: 1) онкопротеины (p185, Iтuc, c-тuc, c-тub), 2) опухолю-супрессорные антигены (p53), 3) пролиферативные антигены (циклины, CENP-F, CDK, U3-RNP), 4) онкогематологические (Hu, Jo, Ri), 5) другие антигены, ассоциированные с онкологическими (MAGE, BAGE, SSX) и ревматическими (RNP, Sm) заболеваниями. Антионкопротеины и опухолю-супрессорные антигены определяются на ранней стадии, возможно до диагноза опухоли, т.е. могут иметь потенциальное диагностическое и прогностическое значение.

Анти-онкопротеиновые антитела нередко выявляются у больных с раком молочной железы, легких, кишечника, яичников; клиническая значимость их продолжает изучаться. Анти-p53 антитела обнаружены у 3-65% больных раком легких, яичников и др. Они могут выявляться также при экспозиции с хлорвинилом, у шахтеров, у злостных курильщиков, в том числе до постановки диагноза опухоли легких. Обсуждается вопрос о целесообразности включения этих антител в скрининг ранней диагностики рака в вышеуказанных группах высокого риска. Нуклеарные протеины - p53, c-тuc, c-тub, ДНК-топоизомеры - могут быть триггерами образования аутоантител у больных злокачественными опухолями. Другая группа аутоантител, характерная для РЗ, в частности - антитела к ДНК, гистонам, РНП, Ro и La- антитела, ревматоидный фактор (РФ) и антифосфолипидные антитела (аФЛ-АТ), также обнаруживаются у части онкологических больных. С патогенетических и клинических позиций заслуживает внимания тот факт, что повышение аФЛ-АТ чаще выявляется у раковых больных с тромбозами.

Активация аутоиммунных механизмов у больных злокачественными заболеваниями является основой развития ревматических паранеопластических синдромов и болезней.

При гематологических злокачественных заболеваниях нередко выявляется большое количество аутоантител, что обусловлено активацией и трансформацией В-лимфоцитов. Злокачественная трансформация В-клеток в синовиальной ткани может явиться одним из механизмов сочетания хронических артритов и моноклональной гаммапатии.

Другим общим патогенетическим механизмом ревматических и онкологических заболеваний является роль клеточно-медиаторных систем и, в частности, провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 и фактор некроза опухоли (ФНО-α). Так, сравнительно недавно идентифицированный ИЛ-17, продуцируемый активированными CD4+ Т-клетками, стимулирует образование провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α), гемопоэтических цитокинов и остеокластогенез. Участие ФНО-α в онко- и ревмопатологии доказано и продолжает изучаться.

В последние годы обращено внимание на роль молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и др.), селектинов и интегринов в патогенезе РЗ и в канцерогенезе. Объем исследований в области цитокиновой и других рецепторно-медиаторных систем растет по экспоненте, что обусловлено их патогенетической, диагностической и терапевтической значимостью.

Что касается общих механизмов развития патологии, то и в морфогенезе (что, может быть, неудивительно) мы тоже находим некоторое сходство, особенно на ранних стадиях развития и того, и другого процесса. Это, в первую очередь, возврат к эмбриональному типу реакции тканей, к первым ступеням эмбриогенеза с образованием эмбриональных белков. В ревматологии, в частности, эмбриональный тип неоглибриллогенеза с выявлением растворимого коллагена и тонких эмбриональных фибрилл присутствует при ССД - как основа последующего генерализованного фиброза. В онкологии элементы эмбриогенеза, в частности образование эмбриональных белков, уже давно используются в диагностических целях: α-фетопроtein, карциноэмбриональный антиген и др.

Определенное сходство имеют клеточно-молекулярные механизмы формирования лимфопролиферативной патологии и отдельных гематологических синдромов в ревматологии и онкологии.

Таким образом, имеется сходство ряда этиологических и патогенетических факторов развития злокачественных опухолей и заболеваний ревматологического профиля, в связи с чем представляется неудивительной ассоциация ревматических и опухолевых заболеваний, которую мы нередко наблюдаем в клинической практике.

При многообразии различных сочетаний ревматических синдромов/заболеваний и злокачественных опухолей с позиций механизмов развития и временных соотношений можно выделить две основные группы:

I. Опухолевый процесс предшествует ревматическим синдромам/заболеваниям, которые обычно имеют паранеопластический генез, но также могут быть связаны с локальной инвазией опухолевых клеток или проводившейся химиотерапией.

II. РЗ первичны по отношению к злокачественным опухолям и в некоторых случаях рассматриваются как факторы риска последних.

Диапазон ревматических проявлений при злокачественных опухолях достаточно широк: от отдельных симптомов и синдромов (артрит, миозит, фасциит, контрактуры, гипертрофическая остеоартропатия, альгодистрофия, гиперурикозурия и др.) до картины системных заболеваний соединительной ткани, среди которых наиболее известен паранеопластический дерматомиозит/полимиозит. Собственно ревматические проявления паранеопластического синдрома (ПНС) дополняются нередко обшими для опухолевых и РЗ симптомами, такими как лихорадка, слабость, похудание, тромбозы, повышенная СОЭ и другие признаки воспалительной активности, а также органной патологией (нефропатия, гепатопатия), что еще больше затрудняет проведение дифференциальной диагностики и распознавание опухоли у этой категории больных.

Принципиально важным для лечения и прогноза больных с ПНС является выявление неоплазмы, а также правильная трактовка ассоциированных ревматических синдромов.

В табл. 2 представлены наиболее характерные ревматологические паранеопластические синдромы и болезни.

Таблица 2

**РЕВМАТИЧЕСКИЕ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ И БОЛЕЗНИ**

- I. Паранеопластический суставной и близкие синдромы:
  - Опухоль-ассоциированный артрит
  - Пальмарный фасциит, контрактуры, полиартрит (чаще при раке яичников)
  - Панникулит, подкожные узелки (некроз клетчатки), артрит, серозит (при раке поджелудочной железы)
  - Гиперурикемия и подагра, подагрический артрит
  - Гипертрофическая остеоартропатия
  - Синдром плечо-кисть, альгодистрофия (рефлекторная симпатическая дистрофия)
- II. Системные болезни соединительной ткани и васкулиты:
  - Паранеопластический дермато/полимиозит
  - Паранеопластический склеродермический синдром
    - а) системная склеродермия (редко очаговая)
    - б) псевдосклеродермия
  - Синдром Рейно и дигитальный некроз
  - Люпус-подобный синдром: полиартрит, полисерозит, положительные АНА; антифосфолипидные антитела
  - Ревматоидо-подобный артрит с плевроперикардитом, положительным РФ, АНФ; болезнь Стилла, ювенильный артрит
  - Ревматическая полимиалгия
  - Васкулит, чаще кожный лейкоцитокластический
- III. Гематологические синдромы:
  - Апластическая и гемолитическая анемия.
  - Тромбоцитопения и тромбоцитоз.
  - Коагулопатия; диспротеинемия; криоглобулинемия.

*Паранеопластический суставной синдром* многообразен и варьирует от артралгий до различных видов артропатий и полиартрита, включая ревматоидоподобный и болезнь Стилла. Обычно суставной синдром предшествует выявлению злокачественной опухоли за несколько месяцев (до 2-х лет) или появляется при рецидиве неоплазмы. Иногда он может служить критерием или парадигмой опухолевого заболевания, способствуя более ранней его диагностике.

*Опухоль-ассоциированный артрит* может протекать аналогично РА, но чаще - атипично, характеризуясь острым началом, асимметричным поражением суставов, отсутствием подкожных узелков и РФ. В большинстве таких наблюдений отмечается относительно позднее начало артрита, преобладание поражений суставов нижних конечностей и запястий, неспецифические гистологические изменения синови.

Рецидивирующий серонегативный симметричный синевит с отеком кисти, чаще - с внезапным началом у мужчин пожилого возраста, также может быть проявлением злокачественной опухоли (рака легких, кишечника). Нередко сочетается с лихорадкой, потерей веса и отсутствием эффекта от приема глюкокортикоидов (ГК).

Другой вариант паранеопластического серонегативного полиартрита с доминирующим поражением периартикулярных тканей, формированием контрактур, нарастающим ограничением движений мы наблюдали преимущественно у женщин молодого и среднего возраста, когда лишь целенаправленное динамическое обследование позволило выявить подлежащий опухолевый процесс (лимфопрлиферативные заболевания, рак яичников).

Описаны случаи ревматоидоподобного артрита с плевроперикардитом, иногда эозинофилией, положительным ревматоидным и антинуклеарным факторами - в ассоциации с раком легких, яичников и толстого кишечника у взрослых, а также случаи ювенильного артрита при неопластических, чаще гематологических заболеваниях у детей.

*Синдром пальмарного фасциита и полиартрита*, чаще ассоциированный с раком яичников, может носить локальный (преимущественно кисти) или генерализованный характер. Поражение кистей варьирует от диффузного отека до развития типичных контрактур Дюпюитрена. При этом также наблюдаются поражения плечевых, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов, утренняя скованность. В последние годы выделен близкий синдром: *фасциит-панникулит*, характеризующийся отеком, индурацией кожи и подлежащих тканей, включая глубокие слои подкожной клетчатки и фасции, иногда сопровождающийся эозинофилией. Наряду с идиопатическим (инфекционным, травматическим и др.) этот синдром может иметь паранеопластический генез. Канцер-ассоциированный фасциит-панникулит наблюдается чаще у женщин, рефрактерен к ГК, но может регрессировать при успешном лечении неоплазмы. Панникулит и подкожные узелки (некроз клетчатки), артрит, серозит описаны при раке поджелудочной железы и др.

*Гиперурикемия и подагра, подагрический артрит* также могут ассоциироваться с неоплазмой. Как показали отдельные наблюдения, уровень гиперурикемии коррелирует с выраженностью опухолевого процесса, поражением печени и гиперкальциемией. При лимфопрлиферативных заболеваниях генез вторичной подагры связан с избыточной продукцией мочевой кислоты вследствие ускоренного метаболизма нуклеиновых кислот.

*Гипертрофическая остеоартропатия* может быть идиопатической или наследственной, но нередко имеет вторичный характер, когда ее развитие обусловлено наличием опухоли органов грудной клетки (чаще бронхогенным раком легких). Характеризуется утолщением концевых отделов пальцев рук и ног - "барабанные палочки" с изменением ногтей по типу "часовых стекол", явлениями периостита с элементами новообразования костных структур, артрита и вегетососудистыми нарушениями (посинение, профузная потливость, особенно рук и ног). В патогенезе син-

дрома обсуждается роль остеобластстимулирующих агентов и других факторов, связанных с наличием злокачественной опухоли.

В рамках ПНС возможно также развитие *синдрома плечо-кисть*, явлений альгодистрофии, или рефлекторной симпатической дистрофии, реже - симптоматики по типу ревматической полимиалгии и полихондрита.

Из *системных заболеваний соединительной ткани* паранеопластический генез наиболее часто имеет дерматомиозит/полимиозит (ДМ/ПМ), реже - ССД.

*Дерматомиозит*. Паранеопластический ДМ входит в обычно используемую классификацию ДМ/ПМ Bohan и Peter (1975), наряду с первичной идиопатической его формой. Частота такой ассоциации составляет в среднем 30% случаев ДМ/ПМ у взрослых, увеличиваясь до 40-50% случаев в возрасте после 50 лет. У детей паранеопластический ДМ/ПМ встречается сравнительно редко. Ретроспективные исследования показали, что частота злокачественных опухолей у больных ПМ в 5-7 раз выше, чем в популяции. В отношении механизмов развития вторичного ДМ/ПМ обсуждаются возможности перекрестных реакций между опухолевым и мышечным антигенами, активация латентной вирусной инфекции с последующим включением иммунных механизмов и развитием ДМ, воздействие вирусного и иного факторов на иммунный аппарат с экспрессией одновременно двух заболеваний (ДМ и опухоль). Антигенное воздействие опухоли и включение иммунных механизмов развития ДМ, очевидно, возможно на самых ранних стадиях бластогенеза, когда тщательное общеклиническое обследование не обнаруживает неоплазмы, что естественно не является доказательством ее отсутствия.

Чаще злокачественную опухоль выявляют на фоне или через несколько месяцев (до 2 лет) после установленного диагноза ДМ/ПМ, реже признаки ДМ/ПМ развиваются после выявления неоплазмы, в том числе при рецидиве или метастазировании опухоли.

Наиболее часто паранеопластический ДМ/ПМ проявляется при раке молочных желез, легких, яичников и матки, желудочно-кишечного тракта, хотя в принципе такая ассоциация описана при самых различных типах и локализациях опухолевого процесса, включая саркомы, лимфомы и другие лимфопрлиферативные заболевания.

Согласно нашим наблюдениям и данным литературы, опухоль-ассоциированный ДМ/ПМ может протекать по типу классического ДМ, но имеет ряд особенностей: 1) связь с возрастом (развивается чаще после 40 лет); 2) поражение кожи может отсутствовать, преобладает картина полимиозита или миопатии; 3) антинуклеарные антитела выявляются значительно реже; 4) наблюдается преимущественно острое или подострое течение ДМ/ПМ; 5) состояние больных с паранеопластическим ДМ/ПМ обычно улучшается при радикальном лечении опухоли и может вновь ухудшиться при рецидиве ее; 6) лечение ДМ по классической схеме (высокие дозы кортикостероидов, цитотоксики и др.) дает лишь временный эффект, т.е. в целом отмечается торпидность к проводимой терапии. Ряд авторов отмечают также, что выраженность собственно миопатического синдрома при вторичном ДМ/ПМ меньше, чем при первичной, идиопатической форме, однако наши наблюдения таких различий не выявили. Возможно, речь идет о других вариантах миопатий и миозитов, развитие которых также возможно при неоплазме.

Проведенные в последние годы иммунологические исследования по идентификации различных миозитспецифических аутоантител показали, что антитрансферсинтетазные РНК-антитела, характерные для ДМ и особенно ПМ, при паранеопластическом ДМ/ПМ не выявляются. Обсуждается самостоятельность опухоль-ассоциированного ДМ/ПМ, как и других форм ДМ/ПМ, что подлежит дальнейшему изучению в рамках проблемы иммуногенетической и клинической гетерогенности РЗ.

Картина острого или подострого ДМ/ПМ с яркой клинической симптоматикой обычно превалирует в ассоции-

рованных с опухолью наблюдениях, чем, возможно, объясняется нередко позднее выявление неоплазмы. Однако, как показали наблюдения, при отсутствии онкологической настороженности даже явная опухольная симптоматика нередко расценивается как системные проявления ДМ/ПМ. Поэтому очень важно практически во всех случаях ДМ/ПМ, особенно у лиц старше 40 лет, тщательное общеклиническое и динамическое обследование больных для исключения неоплазмы.

Прогноз больных паранеопластическим ДМ/ПМ связан главным образом с наличием опухоли и определяется своевременностью ее диагностики и радикальностью лечения. Наличие ДМ у больного с опухолью значительно ухудшает его состояние и иногда рассматривается хирургами как противопоказание к операции. В действительности, необходимо максимально быстрое оперативное или иное радикальное лечение как единственная возможность спасти жизнь больного и вызвать регресс ДМ/ПМ. Следует также иметь в виду, что при опухолевом ДМ/ПМ показано применение ГК и других средств с целью подавления иммунного воспаления и поддержания жизненно важных функций организма, однако дозировки препаратов, особенно в случаях удаления опухоли, могут быть значительно ниже, чем при идиопатическом ДМ/ПМ.

*Паранеопластическая склеродермия* и псевдосклеродермические синдромы, ассоциированные с неоплазмой, значительно менее известны врачам; они упоминаются в зарубежной литературе как "карциноидная склеродерма" или склеродермоподобные уплотнения и фиброзы у больных со злокачественными опухолями. На основании собственных наблюдений нами выделены 3 основных варианта паранеопластического склеродермического синдрома (ПСС), иллюстрирующие возможность стимулирования склеродермоподобной симптоматики и собственно ССД у больных с неоплазмой [2].

Первый вариант ПСС наиболее близок общепринятому представлению о паранеопластическом синдроме с суставными проявлениями и индуративным поражением мягких тканей; первоначально иногда трактуется как РА или остеоартроз, а затем как склеродермия. Характерно преимущественное поражение периартикулярных тканей, фиброзы, индуративные изменения в области кистей (включая пальмарный фиброз), предплечий, голеней с развитием стойких контрактур, нарастающее ограничение движений, что приводит к ошибочному диагнозу ССД. Однако картина склеродактилии, маскообразность лица, синдром Рейно и висцеральные проявления ССД, как правило, отсутствуют. Морфологически выявляется пролиферация фибробластов. Наряду с атипизмом склеродермических симптомов, выявляются признаки опухоли той или иной локализации, чаще - рака яичников, матки, молочных желез, легких.

Второй, более редкий, вариант ПСС имеет клинику, практически неотличимую от ССД, которая развивается как вторая болезнь у пациентов со злокачественными опухолями, подобно паранеопластическому ДМ/ПМ. К особенностям опухоли-ассоциированной ССД следует отнести быстрое прогрессирование и высокую активность процесса, относительно молодой возраст больных (35-43 года), преобладание периферической симптоматики, торпидность к проводимой терапии, плохой прогноз. Признаки ССД (в частности, синдром Рейно с развитием характерной картины поражения) за 1-1,5 года предшествовали клиническим проявлениям опухолевого процесса и за 1,5-2 года - детальному исходу. Отмечались особая "злокачественность" и галлопирующее течение опухолевого процесса (лимфобластная лимфосаркома, рак молочных желез и яичников с множественными метастазами).

При третьем варианте нет свойственных ССД периферических и висцеральных проявлений, а имеется лишь сходная общая симптоматика заболеваний: нарастающие слабость, похудание и некоторая маскообразность лица наряду с нередкими полиартралгиями, миалгиями, нейродистрофическими изменениями, сдвигами лабораторных показателей.

Если первым двум вариантам свойственны характерные для ССД индуративные изменения тканей (фиброзные контрактуры, иногда явления плотного отека и сосудистая патология, так что можно говорить о стимулировании фиброзной трансформации тканей и предполагать своеобразный "перекрест" патогенетических механизмов обоих заболеваний), то в основе третьего варианта лежат общие метаболические нарушения и скорее внешнее сходство облика больных, т.е. симуляция ССД, в связи с чем этот вариант может быть назван псевдосклеродермическим.

*Синдром Рейно и дигитальный некроз*, внезапно развившиеся после 50 лет и вне проявлений системных заболеваний соединительной ткани, также требуют исключения подлежащего опухолевого процесса (желудочно-кишечного тракта, легких, яичников и др.). Иногда возникает также в связи с проводившейся терапией интерфероном-альфа.

*Системная красная волчанка*. Описан люпус-подобный синдром (полиартрит, полисерозит и антинуклеарные антитела) при карциноме яичников, грудных желез и волосато-клеточной лейкемии. В последние годы обращено внимание на наличие аФЛ (12-68%) при солидных опухолях и лимфопролиферативных заболеваниях; ранее подобная закономерность выявлялась в отношении антикардиолипидных антител (22% при 3,4% в контроле) и их некоторой корреляции с тромбоэмболическими осложнениями.

*Ревматоидный артрит* (типичный) также редко встречается в рамках ПНС синдрома, но ревматоидоподобные варианты, как указывалось выше, представляют достаточно широкую и разнообразную гамму опухолей-ассоциированных артритов. Эту группу дополняют ревматоидоподобный артрит с плевроперикардитом, положительными РФ и АНФ, а также синдромы Стилла и Фелти, ювенильный артрит.

*Ревматическая полимиалгия*, обычно атипично протекающая, может быть проявлением неоплазм (рак почек, легких, толстого кишечника, множественная миелома и др.). При этом возраст больных может быть менее 50 лет, а СОЭ менее 40 мм/час. Клинические проявления могут быть асимметричны и рефрактерны к терапии преднизолоном, но, как описано в отдельных наблюдениях, могут регрессировать при резекции опухоли.

*Системные васкулиты* редко развиваются как паранеопластические состояния, хотя имеются отдельные наблюдения (узелковый периартериит, болезнь Вегенера), где выявлены ассоциации с опухолью и предполагается возможная триггерная роль неоплазмы в развитии васкулитов.

В ассоциации с неоплазмой чаще наблюдается кожный васкулит лейкоцитокластического типа, отражающий реакцию гиперчувствительности на опухолевый или связанный с опухолью антиген, с наличием или без образования и отложения иммунных комплексов. Такой васкулит может быть проявлением лимфопролиферативных заболеваний, лимфомы, множественной миеломы, режы - солидных опухолей (легких, молочных желез, простаты и др.). Сочетание рецидивирующего васкулита и анемии повышает возможность выявления подлежащего злокачественного заболевания.

Следует иметь в виду возможность гематологических проявлений ПНС: апластической и гемолитической анемии, тромбоцитопении и тромбоцитоза, коагулопатии, диспротеинемии, криоглобулинемии, имеющих иммунные генез.

Общая характеристика ревматического ПНС синдрома представлена на табл.3.

Таблица 3

**ХАРАКТЕРИСТИКА РЕВМАТИЧЕСКОГО ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

- Связь с неоплазмой.
- Развитие параллельно или сразу вслед за опухолевым процессом.

- Улучшение при успешном лечении опухоли (хирургическом и др.)
- Возврат или появление симптоматики РЗ при рецидиве или метастазировании опухоли.
- Торпидность к проводимой терапии.

P.S. Следует учитывать также возрастные особенности и нередкий атипизм клинической картины РЗ.

Злокачественная опухоль предшествует ПНС и может выявиться за несколько месяцев и даже лет до развития ревматических синдромов и болезней, но чаще скрывается под маской РЗ в силу большей манифестности последнего. Все эти факторы и многообразие различных взаимоотношений ревматических и опухолевых заболеваний необходимо учитывать при диагностике и терапии больных.

Идентификация паранеопластического синдрома/заболевания с его строгой и эксклюзивной ассоциацией со злокачественными опухолями сложна, но имеет решающее значение в определении терапевтической тактики и прогноза для больного. Успешное лечение опухоли может вести к исчезновению или значительному уменьшению ревматических и иных проявлений ПНС, но иногда (при сохранении симптоматики РЗ) требует продолжения начатой ранее противоревматической терапии. Принципиально важным является динамическое наблюдение и выявление усиления или возобновления проявлений ПНС, что может быть отражением рецидива или метастазирования опухоли.

Другие временные соотношения и патогенетические механизмы имеются во II группе ассоциаций, где РЗ предшествует развитию злокачественных опухолей.

Повышенная частота опухолевых заболеваний по сравнению с популяцией отмечена при болезни Шегрена (БШ), РА, ССД и СКВ. Основой ассоциации ревматических и опухолевых заболеваний нередко являются лимфопролиферативный характер патологии и органоспецифические изменения, которые иногда рассматриваются как возможные преанкротические состояния. Современное лечение РЗ с широким использованием иммуносупрессивных средств, часть которых обладает потенциальным канцерогенным эффектом, также может способствовать развитию опухоли. С другой стороны, успешная современная терапия позволяет "доживать" больных с системными заболеваниями соединительной ткани до возраста, когда риск развития злокачественной опухоли как второй болезни повышается (особенно при отягощенном семейном анамнезе).

При анализе наблюдавшихся нами 300 больных ССД злокачественные опухоли выявлены у 20 (6,6%), что совпадает с данными зарубежных авторов, где частота неоплазм при ССД колеблется от 3 до 7% [4,5]. В эпидемиологических исследованиях отмечено 2х и 3х - кратное увеличение риска развития неоплазм при ССД по сравнению с популяцией. Наиболее часто (в 1/3 наблюдений) выявляется бронхолегочный рак, развивающийся у больных ССД с выраженным пневмофиброзом и длительным течением заболевания. В этих случаях именно фиброз легких, как это доказано при пневмофиброзе другой этиологии (например, при силикозе), является основным фактором риска малигнизации; дополнительными факторами можно считать длительное течение ССД (7-15 лет), относительно пожилой возраст больных. Из других локализаций опухолей на втором месте стоит рак молочных желез, далее - желудочно-кишечного тракта, урогенитальные и гематологические неоплазмы, которые выявляются на фоне ССД. В генезе опухолевого процесса, помимо предшествующей фиброзной трансформации, следует учитывать и общие факторы риска (генетические и внешнесредовые), как-то роль наследственности, хромосомных аномалий, экспозиции силиция, органических растворителей и др.

При СКВ, согласно наблюдениям Института ревматологии РАМН и данным литературы, частота неоплазий велика (2,3 - 3,7%) и сопоставима с популяционной, за исключением гематологических злокачественных заболеваний. Так, по данным M. Abu-Shakra и др. (1996) риск раз-

вития опухолей при СКВ в сопоставлении с популяцией (Онтарио) оказался невысоким (ниже, чем при ССД и РА), однако в отношении гематологических злокачественных заболеваний он превышал популяционный в 4,1 раза, главным образом за счет неходжкинской лимфомы. Отдельные наблюдения развития лимфом, лейкемии и миеломы у больных СКВ приводятся и другими авторами. Обсуждаются возможная связь с проводимой терапией, а также общность некоторых этиологических (вирусных, генетических) факторов и нарушений В- и Т-клеточной регуляции при СКВ как основы предрасположенности к малигнитету.

Значительно более демонстративна связь лимфопролиферативных заболеваний с БШ и РА, где она аргументируется наличием сходной иммунопролиферативной патологии. Известно нередкое развитие доброкачественных и злокачественных лимфом (низкой и высокой степени злокачественности) у больных с первичным и вторичным СШ - на фоне характерной для заболевания лимфоплазматической инфильтрации экзокринных желез [1]. Частота неходжкинских лимфом у больных СШ составляет 3,3 - 3,5%, а риск их развития превышает популяционный в 43,8 раза. Преобладает крупноклеточные и мелкоклеточные MALT-лимфомы, сопровождающиеся выявлением моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке крови и моноклональных легких цепей в моче. Основой диагностики и характеристики лимфом являются иммуногистохимические исследования биопсированных лимфоузлов и иммунохимические исследования крови и мочи, наряду с общеклиническим обследованием больных.

Моноклональная гаммапатия, которую мы наблюдали и при других РЗ, в частности у 7 больных ССД, может рассматриваться как диагностический маркер возможного или уже развившегося лимфопролиферативного заболевания. Ассоциация моноклональной гаммапатии с РА и другими хроническими артритам выявляется в различных временных соотношениях, и далеко не всегда можно решить вопрос: возникает ли она вторично или предшествует развитию артрита? Так, при свойственной РА поликлональной пролиферации лимфоцитов и плазматиков активация В-лимфоцитов в синовиальной ткани может прогрессировать до развития клональности; при этом моноклональные иммуноглобулины выявляются в синовиальной и моче. Такие больные наблюдались нами и представлены в ряде публикаций. Однако следует учитывать также и другую возможность: при первичных парапротеинемиях, которые иногда протекают скрыто, артикулярные отложения моноклональных иммуноглобулинов могут сопровождаться активацией системы комплемента и развитием воспалительных пролиферативно-эрозивных процессов в суставах.

Наряду с различием в морфогенезе, имеется сходство отдельных клеточных и молекулярных механизмов развития патологии, включая цитокины (ИЛ -1, ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО- $\alpha$ ) и протоонкогены (c-myc, gas-онкоген), активация которых выявлена как при РА, так и моноклональной гаммапатии.

Возможна, как ранее указывалось, общая триггерная роль вируса Эпштейна-Барр в развитии ревматических (РА, БШ) и лимфопролиферативных заболеваний, особенно на фоне иммуносупрессивной терапии.

К сожалению, приходится констатировать, что и во II группе ассоциаций ревматических и опухолевых заболеваний диагностика онкопатологии нередко оказывается поздней. В значительной степени это объясняется отсутствием онко-настороженности, стремлением любую симптоматику (в том числе, нехарактерную) отнести к уже имеющемуся РЗ и не всегда достаточной квалификацией врача, наряду с объективными трудностями выявления опухолевого процесса на фоне уже имеющейся патологии.

В заключение подчеркнем, что анализ проблемы ассоциации ревматических и онкологических заболеваний, возникшей из недр широкой врачебной практики (как один из наиболее трудных вопросов диагностики и терапии), позво-

ляет выявить определенные закономерности в развитии этих нередких и разнообразных сочетаний. Имеется общность ряда этиологических и патогенетических факторов, как-то вирусов, химических агентов, отдельных иммунопатологических механизмов развития патологии, которые требуют дальнейшего изучения, но уже в настоящее время должны учитываться при постановке диагноза и выборе адекватной терапии.

Для систематизации большого круга разнообразных ассоциаций целесообразно выделение основных групп сочетания ревматических и онкологических заболеваний: I - онкопатология лежит в основе ревматической симптоматики (синдрома, болезни) и II - РЗ предшествуют развитию опухолевого процесса. Помимо отличий в истинных временных соотношениях процессов, очевидны различия в основных механизмах развития патологии. Так, в I группе речь идет, как правило, о паранеопластическом ревматологическом синдроме преимущественно иммунного/аутоиммунного генеза. Значительно реже встречается экспансия опухолевых клеток в суставе или периартикулярных тканях. Во II группе органоспецифические поражения и иммуно-

пролиферативная патология, свойственные определенным РЗ, лежат в основе последующей малигнизации. К дополнительным факторам, способствующим развитию онкопатологии следует отнести генетическую предрасположенность, внешнесредовые воздействия, возраст и иммуносупрессивную терапию.

Принципиально важным является не только максимально ранняя диагностика сочетания ревматического и опухолевого заболевания, но и уточнение временных соотношений, идентификация первичного процесса и механизмов развития патологии, что определяет дальнейшую врачебную тактику и прогноз у этой тяжелой категории больных.

Дальнейшее развитие фундаментальных исследований в области общих для ревматологии и онкологии этиологических и патогенетических факторов, взаимное обогащение идеями и новыми биотехнологиями внесут вклад в изучение патофизиологии обеих групп заболеваний, в разработку новых направлений фармакотерапии и современных биологических методов лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Городецкий В.Р., Васильев В.И., Пробатова Н.А. с соав. Лимфомы у больных с синдромом Шегрена. РМЖ, 2003, 1, 10-13
2. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М., Медицина, 1993, 268 с
3. Карциногенез под ред. Заридзе Д.Г., М., Научный мир, 2000, 418с
4. Насонова В.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М., Несговор-

ва Л.И. Диффузные болезни соединительной ткани и злокачественные опухоли. Клинич. мед., 1985, 2, 33-42

5. Abu-Shakra M., Buskila D., Ehrenfeld M. et al. Cancer and autoimmunity: autoimmune and rheumatic features in patients with malignancies. Ann. Rheum. Dis., 2001, 60, 433-440

Поступила 2.09.04