

Взаимосвязь онкологических и ревматических заболеваний

Колтакова А.Д.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Анастасия Дмитриевна Колтакова;
koltakova.a.d@gmail.com

Contact:
Anastasia Koltakova;
koltakova.a.d@gmail.com

Поступила 21.01.2020



Колтакова А.Д. – младший научный сотрудник лаборатории микроциркуляции и воспаления ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (научный руководитель – д.м.н. А.М. Лиля)

В обзоре литературы рассмотрены основные элементы взаимосвязи онкологических и ревматических заболеваний, включающие в себя разнообразные паранеопластические синдромы, профиль ревматических заболеваний, ассоциирующихся с развитием онкопатологии, аутоиммунные ревматические синдромы, выявляемые у больных, которые получают противоопухолевую терапию. Актуализирован вопрос необходимости междисциплинарного взаимодействия для углубления понимания патофизиологических механизмов обеих групп заболеваний и улучшения медицинской помощи больным.

Ключевые слова: онкологические заболевания; ревматические заболевания; паранеопластические синдромы.
Для ссылки: Колтакова А.Д. Взаимосвязь онкологических и ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):198–206.

THE RELATIONSHIP BETWEEN OF CANCERS AND RHEUMATIC DISEASES

Koltakova A.D.

The literature review considers the fundamental elements of a relationship between cancers and rheumatic diseases, including a variety of paraneoplastic syndromes, a profile of rheumatic diseases associated with the development of oncopathology, and autoimmune rheumatic syndromes detected in patients who receive anticancer therapy. Emphasis is placed on the need for interdisciplinary interaction to deepen understanding of the pathophysiological mechanisms of both groups of diseases and to improve medical care for patients.

Keywords: cancers; rheumatic diseases; paraneoplastic syndromes.

For reference: Koltakova AD. The relationship between of cancers and rheumatic diseases. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;58(2):198–206 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-198-206

Аутоиммунные заболевания представляют собой гетерогенную группу болезней, в том числе ревматических, в основе которых лежит нарушение иммунологической толерантности с последующей агрессией иммунной системы в отношении собственных тканей организма. Одно из первых описаний сочетания аутоиммунного заболевания – полимиозита (ПМ) – со злокачественным новообразованием было представлено в 1916 г. Н. Kankeleit [1]. В дальнейшем было получено много других клинических и эпидемиологических данных, доказывающих повышенный риск развития неоплазий у пациентов с аутоиммунной патологией. Наличие таких ассоциаций закономерно поставило вопрос о фундаментальных причинах их взаимосвязи.

С одной стороны, новообразование может быть вторичным по отношению к существующей аутоиммунной патологии, что объясняется влиянием хронического воспалительного процесса на туморогенез. Так, воздействие провоспалительных цитокинов и хемокинов может индуцировать повреждение ДНК, приводить к нарушению процессов клеточной дифференцировки, инактивации генов, ответственных за подавление опухолевой трансформации, а также инициировать процессы неоангиогенеза [2, 3]. В частности, это находит свое подтверждение у больных ревматоидным артритом (РА), при котором активный хронический воспалительный процесс ассоциируется с повышением риска возникновения неоплазий и летальности от зло-

качественных новообразований [4]. Обсуждается также влияние длительного применения антиревматических препаратов, которые вносят свой вклад в иммуносупрессию, и в частности повышают риск активизации проонкогенных вирусов [5, 6].

С другой стороны, у части больных клиническая симптоматика аутоиммунного заболевания возникает на фоне существующей неоплазии, что закономерно ставит вопрос о вкладе самого новообразования и проводимой противоопухолевой терапии в дисрегуляцию иммунных механизмов. Известно, что активное вовлечение клеток врожденного и адаптивного иммунитета наблюдается на всех этапах онкогенеза [7]. Так, у онкологических больных диагностируются иммунные нарушения, свойственные аутоиммунным заболеваниям. В первую очередь это антинуклеарные антитела (АНА), которые выявляются при различных видах неоплазий вне зависимости от сопутствующей аутоиммунной патологии [8]. Роль АНА в противоопухолевом ответе может быть связана с активацией антителозависимой цитотоксичности и связывания внеклеточного хроматина, снижающего активность клеток — естественных киллеров (НК-клеток) [9]. При этом значение различных АНА у онкологических больных неоднозначно: так, при колоректальном раке антитела к двуспиральной ДНК выявляются при лучших исходах заболевания, а в случае тимомы — при повышенном риске ее рецидива [10, 11].

Влияние опухолевых клеток на иммуногенез объясняет паранеопластическую природу некоторых форм аутоиммунной патологии, а также успешное их разрешение на фоне противоопухолевой терапии. Развитие паранеопластических синдромов может быть связано как с секреторной активностью опухоли, так и с модификацией иммунного ответа больного. В качестве примера можно привести развитие паранеопластического энцефаломиелита при мелкоклеточной карциноме легкого: опухолевые клетки начинают вырабатывать белок NuD — ELAV (эмбриональный летальный, аномальное зрение, дрозофила) — подобный РНК-связывающий протеин 4-го типа, который в норме экспрессируется только нейронами. Эктопическая экспрессия NuD, в свою очередь, приводит к продукции антинейрональных Nu-антител и экспансии цитотоксических CD8+ лимфоцитов, в результате активности которых повреждается нервная ткань [12]. Другой пример онко-ассоциированного нарушения иммунологической толерантности связан с мутацией генов в клетках опухолевой ткани, которая реализуется, например, при развитии системной склеродермии (ССД), ассоциированной с антителами к полимеразе III. В данном случае в результате мутации полимеразы III происходит выработка иммуногенных пептидов, что приводит к индукции специфических к ней CD4+ Т-клеток и продукции аутоантител [13].

Обращает на себя внимание общность некоторых механизмов развития ревматической и онкологической патологии, что можно продемонстрировать на примере формирования паннуса при РА, когда происходит нарушение созревания и пролиферации фибробластоподобных синовиоцитов, приобретающих агрессивный опухолеподобный фенотип, который повышает их способность к инвазии в окружающий экстрацеллюлярный матрикс. Это приводит к увеличению в подкровном слое синовиальной мембраны числа клеточных слоев с 1–2 до 10–20.

При этом в подкровном слое синовиальной оболочки наблюдается активный процесс неоваскуляризации [14]. Таким образом, процесс формирования паннуса имеет определенное сходство с туморогенезом. Выявление общих патогенетических механизмов этих патологий важно для разработки оптимальных терапевтических программ, что уже нашло свое место в заимствовании некоторых цитостатических и генно-инженерных биологических препаратов из онкологической практики в ревматологическую и наоборот.

Вместе с тем широкое применение противоопухолевой терапии может вызывать иммунологические нарушения и способствовать развитию аутоиммунных ревматических синдромов. Актуальность этого вопроса в последние годы возросла из-за расширения спектра применяемых в онкологической практике лекарственных средств, в том числе за счет различных иммунотерапевтических препаратов, ингибирующих иммунные контрольные точки (checkpoint), которые в норме контролируют иммунный ответ и предотвращают избыточную стимуляцию иммунной системы. В свою очередь checkpoint-ингибиторы могут приводить к повышению аутореактивности иммунной системы и развитию разнообразных аутоиммунных неблагоприятных реакций (НР) [15].

Риск малигнизации при различных ревматических заболеваниях

Повышенный риск малигнизации у больных аутоиммунными ревматическими заболеваниями был подтвержден данными многочисленных метаанализов. Так, в работе Z.Yang и соавт. [16] было показано, что частота развития онкологических заболеваний у больных дерматомиозитом (ДМ) в 5,5 раза превышает общепопуляционный уровень, при этом у больных воспалительными миопатиями она уже в первые годы болезни достигает 32%. Согласно данным других авторов, ведущей причиной смертности у этих пациентов является именно злокачественное новообразование [17, 18]. При воспалительных миопатиях злокачественные образования не являются органоспецифическими, однако отмечено, что наименее характерными являются опухоли предстательной железы и желудка [16, 19].

Описаны случаи ассоциации РА с развитием онкогематологических заболеваний, в частности, показано достоверное увеличение риска лимфопролиферативных заболеваний и новообразований легких [20, 21]. При синдроме Шёгрена отмечены повышенный риск развития неходжкинских лимфом, в 13 раз превышающий общепопуляционный, а также повышенная частота развития рака щитовидной железы [22, 23]. У больных системной красной волчанкой (СКВ) также наблюдается повышение частоты развития неходжкинских лимфом (в 3–5 раз выше общепопуляционной) и некоторых солидных опухолей, включая рак вульвы и легкого [24]. При АНЦА-ассоциированных васкулитах отмечается повышение риска развития немеланомного рака кожи, рака желудка, печени и легкого, а также некоторых онкогематологических заболеваний [25].

У больных ССД наиболее часто из онкологических заболеваний встречается рак легкого, риск развития которого значительно увеличивается у курильщиков, в то время как фиброз легких и наличие антитопоизомеразных антител не оказывают влияния на риск малигнизации. Описана

также более высокая частота, по сравнению с популяционной, рака печени, желудка и ряда онкогематологических заболеваний [26].

Таким образом, возможное развитие онкогематологических заболеваний у ревматологических больных требует повышения онкологической настороженности, однако проведение углубленного клинико-лабораторного и инструментального обследования не всегда экономически оправданно [27]. Это диктует необходимость выделения фенотипических особенностей заболеваний, при которых наиболее часто встречаются неоплазии с определением групп пациентов, нуждающихся в проведении более скрупулезного онкопоиска. Особенного внимания заслуживает выделение отдельных паранеопластических ревматических синдромов (см. таблицу). Имеется убедительная доказательная база в отношении связи гипертрофической остеоартропатии, пальмарного фасциита с полиартритом с развитием злокачественных новообразований. В случае других нозологий такая ассоциация базируется на небольших выборках или описаниях отдельных клинических случаев. А в отношении, например, ревматической полимиалгии данные противоречивы: в одних наблюдательных исследованиях выявляется достоверная связь с новообразованиями, в других такой связи вообще не обнаруживают [29–31].

Фенотипические особенности системных заболеваний соединительной ткани, связанных с неоплазией

В литературе описаны уникальные иммунологические профили больных ДМ и ССД, которые чаще встречаются при развитии онкологического заболевания [13]. Так, у больных ССД риск неоплазии значительно возрастает при наличии антител к РНК-полимеразе I и III типа. Как уже было отмечено, продукцию этих антител и последую-

щее развитие ССД может провоцировать непосредственно опухолевая ткань, что позволяет причислять такой субтип заболевания к паранеопластическим синдромам [13].

При воспалительных миопатиях выделено множество видов антител, наличие которых определяет тот или иной фенотип заболевания, при этом некоторые из них связаны с риском малигнизации. Так, продукция антител к Mi-2 (ядерный фактор аденозинтрифосфат-зависимого ремоделирования нуклеосом) ассоциируется с низким риском развития онкопатологии, хорошим ответом на терапию и лучшим прогнозом, в то время как наличие других антител и клинических особенностей может быть связано с более высоким риском развития злокачественного новообразования [32]. В частности, наличие у пациентов с ДМ антител к промежуточному фактору транскрипции 1γ (transcriptional intermediary factor 1γ, TIF1γ) увеличивает риск выявления онкологического заболевания в первые 2 года болезни до 80% [33, 34]. Наличие антител к TIF1γ демонстрирует 78% чувствительность и 89% специфичность по отношению к развитию у пациента злокачественного образования [35]. Описаны и характерные клинические особенности течения – это тяжелое поражение кожных покровов при умеренных мышечных симптомах и дисфагии [36]. Антитела к NXP2 или MORC3 (антитела к протеину 140 кДа) выявляются примерно у 25% больных ювенильным ДМ и у 1–17% взрослых больных, при этом у 24–37,5% взрослых больных, позитивных по этим антителам, выявляли неоплазию [36–38]. Клинические особенности заболевания у взрослых во многом схожи с теми, которые наблюдаются при наличии антител к TIF1γ, но у них более часто развивается кальциноз. У детей же отмечается тяжелое поражение мышц без повышения риска возникновения неоплазий [39].

Повышенный риск развития онкопатологии отмечается и при иммуноопосредованной некротизирующей миопатии. Выделяют три субтипа этого заболевания в зависимости от наличия или отсутствия специфических аутоантител: серонегативный субтип, субтип с антителами к частицам распознавания сигналов (signal recognition particle, SRP) и субтип с наличием антител к 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазе (ГМГ-КоА-редуктазе, или HMGCR). Пациенты с серонегативным и анти-HMGCR-позитивным вариантами демонстрируют повышенную ассоциацию с развитием онкологических заболеваний, достигающую 36% в случае наличия антител к ГМГ-КоА-редуктазе [40–42]. Клинически у таких больных отмечаются тяжелая, остро развивающаяся мышечная слабость, отсутствие внемышечных симптомов с критическим повышением уровня сывороточной креатинфосфокиназы [39].

Доля паранеопластических васкулитов составляет до 2–5% от их общей частоты. Наиболее частым вариантом является лейкокластический васкулит, который может сопровождать как онкогематологические заболевания, так и солидные опухоли. Развитие лейкокластического васкулита в возрасте старше 50 лет связано с повышенной вероятностью его паранеопластической природы. Геморрагический васкулит Шенлейна–Геноха и узелковый полиангиит составляют до 15% от паранеопластических васкулитов, при этом пурпура Шенлейна–Геноха ассоциируется с карциномами легких, мочевого пузыря и пищеварительного тракта, а узелковый полиангиит – с волосатоклеточным лейкозом [43–45].

Основные паранеопластические ревматические синдромы [28]

Группа заболеваний	Синдромы
Воспалительные костно-мышечные заболевания	Гипертрофическая остеоартропатия
	Рецидивирующий полихондрит
	Вторичная подагра
	Артропатия Жакку
	Амилоидная артропатия
	Мультицентрический ретикулогистиоцитоз
	Канцероматозный полиартрит
	RS3PE-синдром
	Болезнь Стилла взрослых
	Пальмарный фасциит с полиартритом
Васкулиты	Эозинофильный фасциит
	Фокальный (узелковый) миозит
	Лейкокластический васкулит
	Узелковый полиартериит
	Гранулематоз с полиангиитом
	Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом
	Микроскопический полиангиит
	Гигантоклеточный артериит
	Ревматическая полимиалгия
	Криоглобулинемический васкулит
Системные заболевания соединительной ткани	Узловатая эритема
	ДМ/ПМ
	ССД
	СКВ
	Паранеопластический акральным сосудистый синдром

Неопластические и паранеопластические костно-мышечные синдромы: канцероматозный полиартрит

Наиболее часто в ревматологической практике из паранеопластических скелетно-мышечных синдромов встречается паранеопластический (канцероматозный) полиартрит. Клинически этот синдром проявляется преимущественно неэрозивным асимметричным полиартритом с острым началом с вовлечением в основном крупных суставов конечностей, однако встречаются и описания симметричного полиартрита, напоминающего РА. Особые сложности для клинициста представляет проведение дифференциальной диагностики на ранних стадиях заболевания, когда канцероматозный полиартрит удовлетворяет критериям раннего РА. Паранеопластический полиартрит чаще развивается у мужчин, в более позднем возрасте, сопровождается выраженным повышением острофазовых показателей и, реже, иммунологическими нарушениями. Тем не менее у части больных выявляются АНА, ревматоидный фактор (РФ), реже — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) [46]. Эффект от назначения глюкокортикоидов (ГК) и базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) недостаточный. Зачастую разрешение артрита наступает после излечения новообразования, однако в некоторых случаях, несмотря на успех противоопухолевой терапии, активность полиартрита не снижается и требуется назначение БПВП [47].

Гипертрофическая остеоартропатия

Гипертрофическая остеоартропатия впервые была описана в 1889 г., ее классические проявления заключаются в образовании «пальцев Гиппократ» — деформации пальцев по типу барабанных палочек и ногтевых пластинок по типу часовых стекол, появлению оссалгий, преимущественно бедренных и большеберцовых костей, беспокоряющихся при движениях или перкуссии, артралгий [48]. Также при гипертрофической остеоартропатии могут отмечаться утолщение и акантоз кожных покровов ладоней, вегетативные нарушения, периферическая вазодилатация, акроцианоз, гипергидроз и др. Характерное рентгенологическое проявление — субпериостальная пролиферация большеберцовых, локтевых, пястных и плюсневых костей. Наиболее часто в качестве паранеопластического синдрома гипертрофическая остеоартропатия встречается при раке легкого [49]. Центральную роль в развитии заболевания отводят гипоксемии и растворимым факторам, отвечающим за ангиогенез: тромбозитарному фактору роста (ТФР) и сосудистому эндотелиальному фактору роста (СЭФР) с последующей СЭФР-зависимой стимуляцией пролиферации остеобластов в периосте [48, 50, 51].

RS3PE-синдром

Отдельного внимания заслуживает ремиттирующий серонегативный симметричный синовит с отеком синдромом (RS3PE-синдром — Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema) в связи с высокой частотой сочетания с онкопатологией, по некоторым данным, достигающей 54% [47, 52]. RS3PE-синдром встречается у пациентов старших возрастных групп, клинически проявляется серонегативным симметричным полиартритом с острым началом, выраженным «мягким» отеком кистей с тен-

денцией к «быстрому» ответу на терапию ГК. Вместе с тем в случае паранеопластического варианта RS3PE-синдрома отмечается более агрессивное течение с недостаточным эффектом от применения ГК. Наиболее часто RS3PE-синдром ассоциируется с развитием онкогематологических заболеваний и некоторых солидных опухолей, чаще — рака предстательной железы [47]. Развитие этого синдрома связывают с ангиогенными и вазоактивными провоспалительными агентами, вызывающими отек подкожной жировой клетчатки и синовит. В литературе отдельно выделяют вариант с высоким уровнем СЭФР, характерным для саркоидоза и Т-клеточных лимфом [53–55]. У части больных с RS3PE-синдромом отмечается выраженное повышение сывороточного уровня матриксной металлопротеиназы 3 (ММП3), однако ее роль в развитии данного синдрома остается непонятной [56].

Пальмарный фасцит с полиартритом

Еще одним редким паранеопластическим синдромом является пальмарный фасцит с полиартритом, который был впервые описан как синдром «плечо—кисть» в 1966 г. [57]. Пальмарный фасцит ассоциируется с раком яичников, часто низкодифференцированным, и отличается плохим прогнозом, в частности, из-за низкой эффективности ГК и цитостатических препаратов, а также склонности к клинической манифестации уже на поздних стадиях опухолевого процесса. Клинически пальмарный фасцит с полиартритом проявляется диффузным отеком кистей, пальмарным фасцитом, протекающим намного тяжелее, чем классическая контрактура Дюпюитрена. У некоторых больных в патологический процесс вовлекаются стопы и плантарная фасция. Поражение суставов характеризуется остро возникшей двусторонней болью и ограничением подвижности плечевых суставов, зачастую с быстрым развитием адгезивного капсулита, наблюдается развитие синовитов лучезапястных, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов, в то время как СОЭ и уровень С-реактивного белка (СРБ) остаются в норме [58].

Патогенетические аспекты развития пальмарного фасцита с полиартритом требуют уточнения. Гистологически наблюдается пролиферация фибробластов и гиперпродукция компонентов межклеточного матрикса, что позволяет предположить возможную роль растворимых факторов, стимулирующих активность фибробластов. В литературе представлено описание клинического примера редукции пальмарного фасцита с полиартритом у пациента с гастрозофагеальной карциномой, получающего экспериментальную терапию ингибитором широкого спектра ММП [59, 60]. Возможно, ММП имеют важное патогенетическое значение в развитии представленного синдрома [59, 60].

Опухоль-индуцированная остеомаляция

В 1947 г. R.A. McCance была представлена история болезни 15-летней девочки с оссалгией, нарушениями походки и гипофосфатемией, не «отвечающей» на высокие дозы препаратов витамина D₃, при этом все вышеописанные симптомы были купированы после удаления опухоли бедренной кости [61]. В дальнейшем были накоплены похожие случаи, которые позволили выделить «опухоль-индуцированную остеомаляцию» в отдельный синдром. Для него характерны патологические переломы, мышеч-

ная слабость, уменьшение роста, гипофосфатемия и гиперфосфатурия при нормальном или низком уровне 1,25-дегидроксивитамина D. Патогенетически гипофосфатемия при данном синдроме связана с секрецией опухолю фактора роста фибробластов 23 (также известного как фосфатонин), который, связываясь с клетками проксимальных канальцев почек, повышает экскрецию фосфатов [62]. Наиболее типичной неоплазией, вызывающей этот синдром, является мезенхимальная фосфатурическая опухоль [63].

Мультицентрический ретикулогистиоцитоз

Мультицентрический ретикулогистиоцитоз – редкий мультисистемный гранулематоз, при котором в результате пролиферации гистиоцитов поражаются кожа, слизистые оболочки, подкожные структуры, синовиальная оболочка суставов, кости и, реже, внутренние органы. Поражение суставов в большинстве случаев возникает на начальных этапах заболевания и характеризуется быстро прогрессирующим деструктивным артритом по типу мутилирующего с преимущественным поражением суставов кистей, включая дистальные межфаланговые суставы. При мультицентрическом ретикулогистиоцитозе на коже рук, лица, туловища и слизистых оболочках образуются множественные красные, коричневые, розовые или серые папулы или узелки. У больных отмечаются различные аутоиммунные нарушения и склонность к развитию солидных неоплазий. При мультицентрическом ретикулогистиоцитозе нередко наблюдается резистентность к терапии ГК, метотрексатом, гидроксихлорохином и в то же время отмечена эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНО α) и парентеральных форм аллендроновой кислоты. Этот синдром может персистировать вне зависимости от терапии злокачественного новообразования, при этом он имеет склонность к спонтанной ремиссии через несколько лет от своего начала [64, 65].

Стоит подчеркнуть, что появление симптомов поражения костно-мышечной системы при онкопатологии может быть связано не только с развитием паранеопластических синдромов, но и непосредственно с инвазией опухолевых клеток в здоровые ткани. В то же время клинические проявления при ряде онкологических заболеваний могут быть схожими с ревматической патологией. Так, например, Т-клеточный крупногранулярный лимфоцитарный лейкоз склонен к индолентному течению и проявляется нейтропенией и полиартритом, напоминающим РА, что требует проведения дифференциальной диагностики с синдромом Фелти. Пациенты с РА и Т-клеточным крупногранулярным лимфоцитарным лейкозом часто имеют и схожие иммунологические нарушения: повышенный уровень АНА, АЦЦП и РФ. Основное диагностическое различие этих состояний заключается в том, что при синдроме Фелти выявляется поликлональная экспансия крупногранулярных Т-лимфоцитов, в то время как при лейкозе наблюдается моноклональность [66, 67].

Ревматические синдромы, ассоциированные с противоопухолевой терапией

Другой стороной взаимосвязи онкологических и ревматических заболеваний являются различные ревматические синдромы, которые возникают в период или после окончания противоопухолевой терапии.

В первую очередь, у больных с онкопатологией имеется повышенный риск развития инфекционных осложнений, и в частности септического артрита, который чаще всего развивается в результате гематогенного диссеминирования микроорганизмов из различных очагов инфекции: язвенных поражений, ран и мест катетеризации [68]. Также описаны случаи генерализации энтерогенной инфекции у больных колоректальным раком [69, 70]. Учитывая выраженную иммуносупрессию, развитие септического артрита может быть связано не только с бактериальными, но и с грибковыми и микобактериальными агентами и протекать с невыраженной клинической симптоматикой, затрудняющей раннюю диагностику [71, 72].

Многие химиотерапевтические препараты: циклофосфамид, тамоксифен, высокие дозы метотрексата – могут индуцировать развитие синовита и мигрирующей невоспалительной артропатии, симптомы которой появляются через несколько недель или даже месяцев после начала терапии и в такие же сроки после окончания терапии самостоятельно купируются. Артралгии и периартикулярный отек наиболее часто затрагивают мелкие суставы кистей, голеностопные и коленные суставы; деструктивные изменения не характерны [73, 74]. При использовании ингибиторов ароматазы практически у половины женщин возникают артралгии и утренняя скованность в суставах в течение первых 2–3 мес терапии. Большая часть больных описывают выраженность симптомов как слабую или среднюю, однако примерно в 5% случаев их высокая интенсивность приводит к отмене терапии основного заболевания [75, 76]. Другая проблема, связанная с применением ингибиторов ароматазы, а также антиандрогенных препаратов, – риск значимого снижения минеральной плотности кости и повышение риска возникновения переломов [77, 78].

При иммунотерапии бациллой Кальмета–Герена (БЦЖ) у 5% больных через 2–4 нед описано развитие реактивного олиго- или полиартрита с преимущественным вовлечением коленных и голеностопных суставов, а также других клинических симптомов, характерных для реактивного артрита: кератоконъюнктивита, уретрита, дактилита и сакроилиита. После окончания терапии БЦЖ симптомы, как правило, купируются в течение последующих 3–6 мес, однако у носителей HLA-B27-антигена может наблюдаться хронизация процесса [79]. Развитие спондилоартрита также наблюдается у HLA-B27-позитивных пациентов после трансплантации аутологичных стволовых клеток [80]. Другая НР, связанная с терапией БЦЖ, – остеомиелит позвонков (болезнь Потта), требующий длительного курса терапии противотуберкулезными препаратами [81].

При использовании препаратов интерферона α и интерферона γ может наблюдаться развитие аутоиммунных синдромов, схожих с РА, ПМ и СКВ, в большинстве случаев купирующихся после прекращения терапии. Также при назначении препаратов интерферона наблюдается обострение артрита, ассоциированного с вирусом гепатита С [82–84].

Одной из проблем применения противоопухолевой терапии является развитие склеродермоподобных состояний. Это наблюдается как на фоне лучевой терапии, так и при химио- и иммунотерапии. В частности, описано развитие плотного отека кожных покровов, легочного фибро-

за и феномена Рейно при использовании блемоцицина и гемцитабина [85, 86].

Отдельный интерес для ревматологов представляет хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (ХРТПХ), которая чаще всего возникает при трансплантации стволовых клеток и носит мультисистемный характер со склонностью к плеiomорфизму. Большая часть проявлений ХРТПХ фенотипически могут напоминать различные аутоиммунные заболевания и, по-видимому, являются результатом иммунной дисрегуляции, механизмы которой в настоящее время не до конца ясны. Одно из характерных проявлений данного состояния – склеродермоподобные изменения кожных покровов с вовлечением всех слоев кожи вплоть до фасций, что в тяжелых случаях приводит к выраженным контрактурам суставов и ограничению экскурсии грудной клетки [87]. В редких случаях поражение костно-мышечной системы при ХРТПХ проявляется клинико-лабораторным синдромом ПМ, что резко снижает качество жизни больных и негативно влияет на прогноз основного заболевания [88].

Расширение спектра иммунотерапевтических препаратов в онкологической практике за счет checkpoint-ингибиторов привело и к увеличению частоты иммуноопосредованных НР противоопухолевой терапии, включающих ревматические синдромы. В частности, применение препаратов из группы ингибиторов PD-1 (programmed cell death protein 1) и CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) – путей, механизм действия которых связан с усилением цитотоксического Т-клеточного иммунного ответа, – не только приводит к противоопухолевому эффекту, но и повышает аутореактивность иммунной системы [15, 89–91]. Согласно данным литературы, у ряда больных, получавших checkpoint-ингибиторы, развивались следующие ревматические иммуноопосредованные синдромы: артралгии, олиго- и полиартрит, теносиновиты, синдром Шёгрена (с отсутствием антител к SS-A/Ro-антигену), RS3PE-синдром, ревматическая полимиалгия, воспалительные миопатии, эозинофильный фасциит, миозит с фасциитом нижних конечностей, паранеопластический акральный сосудистый синдром (PAVS) и др. Также описаны случаи обострения на момент проведения иммунотерапии уже имеющихся заболеваний: псориаза, псориагического артрита, РА, ревматической полимиалгии с гигантоклеточным васкулитом, болезни Шёгрена, аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры и ряда других [92]. Индукцию развития псориагического артрита, анкилозирующего спондилита, РА, воспалительного некротизирующего васкулита, а также обострение склеродермии ряд авторов связывают с назначением препаратов интерлейкина 2 для лечения метастатических поражений при меланоме и почечной карциноме [92, 93].

Заключение

Таким образом, изучение «взаимоотношений» ревматических и онкологических заболеваний в настоящее время представляется достаточно актуальным с точки зрения как дифференциальной диагностики, так и подходов к ведению больных с сочетанием обеих патологий. Для ревматологов, в частности, представляет интерес многообразие ревматических «масок» паранеопластического синдрома, что имеет очень большое значение для разработки диагностического алгоритма при ревматических заболеваниях

и онко-ассоциированных ревматологических синдромах. Также наличие активного ревматического заболевания, требующего применения иммуносупрессивной терапии, значительно увеличивает риск развития тяжелых осложнений, в том числе инфекционных, на фоне применения противоопухолевых препаратов. Отсутствие общепринятых стандартов лечения таких больных снижает уровень медицинской помощи, значительно ухудшает качество жизни пациентов, а также оказывает негативное влияние на общий прогноз.

Существенное расширение спектра антиревматических лекарственных препаратов, наблюдаемое в последние 10–15 лет, а также более агрессивные стратегии их применения актуализируют вопросы, связанные с малигнизацией при ревматических заболеваниях, так как существующие данные нередко противоречивы. Это может быть связано с имеющимися сложностями и ограничениями при анализе данных как при проведении рандомизированных клинических исследований, так и в условиях реальной клинической практики. Строгий контроль и тщательное соблюдение критериев включения/исключения при проведении таких исследований ограничивает возможность экстраполяции полученных данных на всю популяцию, а длительность проведения терапии и период наблюдения после лечения в них могут быть слишком короткими для изучения случаев малигнизации. Эти недостатки отсутствуют при проведении длительных наблюдательных исследований, однако оценка риска малигнизации на их основании также не всегда в полной мере может быть объективной в связи с тем, что генно-инженерные биологические препараты и таргетные синтетические БПВП («малые молекулы») обычно назначаются больным с более агрессивным течением основного заболевания, что само по себе уже может влиять на канцерогенез.

Отдельного внимания заслуживают иммуноопосредованные НР при использовании противоопухолевой терапии. И хотя в большинстве случаев они не носят тяжелый характер и самостоятельно купируются после окончания терапии, их изучение дает возможность существенно улучшить понимание механизмов развития аутоиммунных нарушений, в том числе на ранних стадиях, а также разработать новые подходы к их диагностике и лечению. С практической точки зрения также является немаловажным вопрос ведения больных с тяжелыми иммуноопосредованными НР, в особенности когда необходимость продолжения иммунотерапии является критической для жизни пациента, а другие методы лечения себя исчерпали. Для таких случаев интересна возможность применения препаратов моноклональных антител, нашедших широкое применение в ревматологической практике [91]. Открытым также остается вопрос перспективы применения checkpoint-ингибиторов для ревматических больных с сопутствующим онкологическим заболеванием.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kankeleit H. Uber primare nichteirige Polymyositis. *Dtsch Arch Klin Med.* 1916;120:335-49.
2. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet.* 2001;17;357(9255):539-45. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0
3. Roxburgh C. Inflammation and cancer: friend or foe. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:3. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.7859
4. Llorca J, Lopez-Diaz MJ, Gonzalez-Juanatey C, et al. Persistent chronic inflammation contributes to the development of cancer in patients with rheumatoid arthritis from a defined population of northwestern Spain. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37(1):31-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.01.002
5. Crane GM, Powell H, Kostadinov R, et al. Primary CNS lymphoproliferative disease, mycophenolate and calcineurin inhibitor usage. *Oncotarget.* 2015;6(32):33849e6. doi: 10.18632/oncotarget.5292
6. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):9e21. doi: 10.1002/art.25061
7. Upadhyay S, Sharma N, Gupta KB, Dhiman M. Role of immune system in tumor progression and carcinogenesis. *J Cell Biochem.* 2018;119(7):5028-42. doi: 10.1002/jcb.26663
8. Vlagea A, Falagan S, Gutierrez-Gutierrez G, et al. Antinuclear antibodies and cancer: A literature review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;127:42-9. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.05.002
9. Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol.* 1989;44:93-151. doi: 10.1016/S0065-2776(08)60641-0
10. Cavagna L, Prisco E, Montecucco C, Caporali R. Association between antidsDNA titre increase and thymoma relapse. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(3):599-600.
11. Syrigos KN, Charalambopoulos A, Pliarchopoulou K, et al. The prognostic significance of autoantibodies against dsDNA in patients with colorectal adenocarcinoma. *Anticancer Res.* 2000;20(6B):4351-3.
12. Pignolet BS, Gebauer CM, Liblau RS. Immunopathogenesis of paraneoplastic neurological syndromes associated with anti-Hu antibodies: a beneficial antitumor immune response going awry. *Oncimmunology.* 2013;2(12):e27384. doi: 10.4161/onci.27384
13. Joseph CG, Darrah E, Shah AA, et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science.* 2014;343(6167):152-7. doi: 10.1126/science.1246886
14. Bustamante MF, Garcia-Carbonell R, Whisenant KD, Guma M. Fibroblast-like synoviocyte metabolism in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):110. doi:10.1186/s13075-017-1303-3
15. Van der Vlist M, Kuball J, Radstake TR, et al. Immune checkpoints and rheumatic diseases: what can cancer immunotherapy teach us? *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(10):593-604. doi: 10.1038/nrrheum.2016.131
16. Yang Z, Lin F, Qin B, et al. Polymyositis/dermatomyositis and malignancy risk: a metaanalysis study. *J Rheumatol.* 2015;42(2):282-91. doi: 10.3899/jrheum.140566
17. Andras C, Panyi A, Constantin T, et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol.* 2008;35(3):438-44.
18. Wakata N, Kurihara T, Saito E, Kinoshita M. Polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 30-year retrospective study. *Int J Dermatol.* 2002;41(11):729-34. doi: 10.1046/j.1365-4362.2002.01648.x
19. Антелава ОА, Хелковская-Сергеева АН, Чичасова НВ и др. Миозит, ассоциированный со злокачественными опухолями. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(3):289-98. doi: 10.14412/1995-4484-2016-289-298 [Antelava OA, Khelkovskaya-Sergeeva AN, Chichasova NV, et al. Myositis associated with malignant tumors. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(3):289-98. doi: 10.14412/1995-4484-2016-289-298 (In Russ.)].
20. Furlong MA, Motamedi K, Laskin WB, et al. Synovial-type giant cell tumors of the vertebral column: a clinicopathologic study of 15 cases, with a review of the literature and discussion of the differential diagnosis. *Hum Pathol.* 2003;34(7):670-9. doi: 10.1016/s0046-8177(03)00250-8
21. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, et al. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a metaanalysis. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:212. doi: 10.1186/s13075-015-0728-9
22. Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. Primary Sjögren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1151-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203305
23. Васильев ВИ, Пробатова НА, Тупицын НН и др. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена. *Онкогематология* 2007;3;16-26. [Vasil'ev VI, Probatova NA, Tupitsyn NN, et al. Lymphoproliferative diseases in Sjögren's disease. *Onkogematologiya.* 2007;(3):16-26 (In Russ.)].
24. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, et al. Cancer risk in systemic lupus: an updated international multi-centre cohort study. *J Autoimmun.* 2013;42:130-5. doi: 10.1016/j.jaut.2012.12.009
25. Shang W, Ning Y, Xu X, et al. Incidence of cancer in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126016. doi: 10.1371/journal.pone.0126016
26. Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum.* 2013;65(7):1913e21. doi: 10.1002/art.37969
27. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, et al. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;29(1):43-55. doi: 10.1016/S0049-0172(99)80037-7
28. Manzini CU, Colaci M, Ferri C, et al. Paraneoplastic rheumatic disorders: a narrative review. *Reumatismo.* 2018 Dec 20;70(4):199-211. doi: 10.4081/reumatismo.2018.1069
29. Myklebust G, Wilsgaard T, Jacobsen BK, Gran JT. No increased frequency of malignant neoplasms in polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. A prospective longitudinal study of 398 cases and matched population controls. *J Rheumatol.* 2002;29:2143-7.
30. Haga HJ, Eide GE, Brun J, et al. Cancer in association with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol.* 1993;20:1335-9.
31. Haugeberg G, Dovland H, Johnsen V. Increased frequency of malignancy found in patients presenting with new-onset polymyalgic symptoms suggested to have polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum.* 2002;47:346-47. doi: 10.1002/art.10402
32. Chinoy H, Fertig N, Oddis CV, et al. The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(10):1345-9. doi: 10.1136/ard.2006.068502
33. Targoff IN, Mamurova G, Trieu EP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3682-9. doi: 10.1002/art.22164
34. Hida A, Yamashita T, Hosono Y, et al. Anti-TIF1-γ antibody and cancer-associated myositis: a clinicohistopathologic study. *Neurology.* 2016;87(3):299-308. doi: 10.1212/WNL.0000000000002863
35. Trallero-Araguas E, Rodrigo-Pendas J, Selva-O'Callaghan A, et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):523-32. doi: 10.1002/art.33379
36. Fiorentino DF, Kuo K, Chung L, et al. Distinctive cutaneous and systemic features associated with antitranscriptional intermediary factor-1γ antibodies in adults with dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(3):449-55. doi: 10.1016/j.jaad.2014.12.009

37. Fujimoto M, Watanabe R, Ishitsuka Y, Okiyama N. Recent advances in dermatomyositis-specific autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol.* 2016;28(6):636-44. doi: 10.1097/BOR.0000000000000329
38. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis.* 2012;1(5):710-3. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200697
39. Rogers A, Chung L, Li S, et al. The cutaneous and systemic findings associated with nuclear matrix protein-2 antibodies in adult dermatomyositis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(12):1909-14. doi: 10.1002/acr.23210
40. Allenbach Y, Keraen J, Bouvier AM, et al. High risk of cancer in autoimmune necrotizing myopathies: usefulness of myositis specific antibody. *Brain.* 2016;139(Pt 8):2131-5. doi: 10.1093/brain/aww054
41. Basharat P, Christopher-Stine L. Immune-mediated necrotizing myopathy: update on diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(12):72. doi: 10.1007/s11926-015-0548-6
42. Kadoya M, Hida A, Hashimoto Maeda M, et al. Cancer association as a risk factor for anti-HMGCR antibodypositive myopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016;3(6):e290. doi: 10.1212/NXI.0000000000000290
43. Fain O, Hamidou M, Cacoub P, et al. Vasculitides associated with malignancies: analysis of sixty patients. *Arthritis Rheum.* 2007;57(8):1473-80. doi: 10.1002/art.23085
44. Park HJ, Ranganathan P. Neoplastic and paraneoplastic vasculitis, vasculopathy, and hypercoagulability. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011;37(4):593-606. doi: 10.1016/j.rdc.2011.09.002
45. Hasler P, Kistler P, Gerber H. Vasculitides in hairy cell leukemia. *Semin Arthritis Rheum.* 1995;25(2):134-42. doi: 10.1016/S0049-0172(95)80026-3
46. Kisacik B, Onat AM, Kasifoglu T, et al. Diagnostic dilemma of paraneoplastic arthritis: case series. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(6):640-5. doi: 10.1111/1756-185X.12277
47. Morel J, Deschamps V, Toussiot E, et al. Characteristics and survival of 26 patients with paraneoplastic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:244-7. doi: 10.1136/ard.2007.070086
48. Callemeyn J, van Haecke P, Peetermans WE, Blockmans D. Clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: insights in diagnosis, pathophysiology, and clinical significance. *Acta Clin Belg.* 2016 Jun;71(3):123-30. doi: 10.1080/17843286.2016.1152672
49. Zhang Z, Zhang C, Zhang Z. Primary hypertrophic osteoarthropathy: an update. *Front Med.* 2013 Mar;7(1):60-4. doi: 10.1007/s11684-013-0246-6
50. Atkinson S, Fox SB. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and platelet-derived growth factor (PDGF) play a central role in the pathogenesis of digital clubbing. *J Pathol.* 2004;203(2):721-8. doi: 10.1002/path.1565
51. Hah YS, Jun J, Lee S, et al. Vascular endothelial growth factor stimulates osteoblastic differentiation of cultured human periosteal-derived cells expressing vascular endothelial growth factor receptors. *Mol Biol Rep.* 2011;38(2):1443-50. doi: 10.1007/s11033-010-0249-1
52. Yao Q, Su X, Altman RD. Is remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE) a subset of rheumatoid arthritis? *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:89-94. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.11.006
53. Arima K, Origuchi T, Tamai M, et al. RS3PE syndrome presenting as vascular endothelial growth factor associated disorder. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(11):1653-5. doi: 10.1136/ard.2004.032995
54. Matsuda M, Sakurai K, Fushimi T, et al. Sarcoidosis with high serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), showing RS3PE-like symptoms in extremities. *Clin Rheumatol.* 2004;23(3):246-8. doi: 10.1007/s10067-003-0840-0
55. Tabeya T, Sugaya T, Suzuki C, et al. A case of angioimmunoblastic T-cell lymphoma with high serum VEGF preceded by RS3PE syndrome. *Mod Rheumatol.* 2016;26(2):281-5. doi: 10.3109/14397595.2013.857836
56. Origuchi T, Arima K, Kawashiri SY, et al. High serum matrix metalloproteinase 3 is characteristic of patients with paraneoplastic remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema syndrome. *Mod Rheumatol.* 2012;22(4):584-8. doi: 10.1007/s10165-011-0556-y
57. Johnson EW, Pannozzo AN. Management of shoulder-hand syndrome. *JAMA.* 1966;195(2):108-10. doi: 10.1001/jama.195.2.108
58. Martorell EA, Murray PM, Peterson JJ, et al. Palmar fasciitis and arthritis syndrome associated with metastatic ovarian carcinoma: a report of four cases. *J Hand Surg Am.* 2004;29:654-60. doi: 10.1016/j.jhssa.2004.04.012
59. Yogarajah M, Soh J, Lord B, et al. Palmar fasciitis and polyarthrititis syndrome: a sign of ovarian malignancy. *J R Soc Med.* 2008;101(9). doi: 10.1258/jrsm.2008.080060
60. Virik K, Lynch KP, Harper P. Gastroesophageal cancer, palmar fasciitis and a matrix metalloproteinase inhibitor. *Intern Med J.* 2002;32(1-2):50-1. doi: 10.1046/j.1445-5994.2002.00153.x
61. McCance RA. Osteomalacia with Looser's nodes (Milkman's syndrome) due to a raised resistance to vitamin D acquired about the age of 15 years. *Q J Med.* 1947;16(1):33-46.
62. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer.* 2011;8;18(3):R53-77. doi: 10.1530/ERC-11-0006
63. Folpe AL, Fanburg-Smith JC, Billings SD, et al. Most osteomalacia-associated mesenchymal tumors are a single histopathologic entity: an analysis of 32 cases and a comprehensive review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(1):1-30. doi: 10.1097/00000478-200401000-00001
64. Luz F, Gaspar T, Kalil-Gaspar N, et al. Multicentric reticulohistiocytosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15(6):524-31. doi: 10.1046/j.1468-3083.2001.00362.x
65. Matejicka CG, Morgan J, Schlegelmilch JG. Multicentric reticulohistiocytosis treated successfully with an anti-tumor necrosis factor agent: comment on the article by Gorman et al. *Arthritis Rheum.* 2003;48:864-6. doi: 10.1002/art.10781
66. Shah A, Diehl LF, St Clair EW. T cell large granular lymphocyte leukemia associated with rheumatoid arthritis and neutropenia. *Clin Immunol.* 2009;132(2):145-52. doi: 10.1016/j.clim.2009.03.515
67. Prochorec-Sobieszek M, Rymkiewicz G, Makuch-Lasica H, et al. Characteristics of T-cell large granular lymphocyte proliferations associated with neutropenia and inflammatory arthropathy. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(3):R55. doi: 10.1186/ar2424
68. Kaandorp CJ, Krijnen P, Moens HJ, et al. The outcome of bacterial arthritis: a prospective community-based study. *Arthritis Rheum.* 1997;40(5):884-92. doi: 10.1002/art.1780400516
69. Goldenberg DL. Septic arthritis. *Lancet.* 1998;351:197-202. doi: 10.1016/S0140-6736(97)09522-6
70. Fallon SM, Guzik HJ, Kramer LE. Clostridium septicum arthritis associated with colonic carcinoma. *J Rheumatol.* 1986;13(3):662-3.
71. Cuellar ML, Silveira LH, Espinoza LR. Fungal arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(5):690-7. doi: 10.1136/ard.51.5.690
72. Meier JF, Beekmann SE. Mycobacterial and fungal infections of bone and joints. *Curr Opin Rheumatol.* 1995;7:329-36. doi: 10.1097/00002281-199507000-00011
73. Kim MJ, Ye YM, Park HS, et al. Chemotherapy-related arthropathy. *J Rheumatol.* 2006 Jul;33:1364-8.
74. Loprinzi CL, Duffy J, Ingle JN. Postchemotherapy rheumatism. *J Clin Oncol.* 1993 Apr;11:768-70. doi: 10.1200/JCO.1993.11.4.768
75. Donnellan PP, Douglas SL, Cameron DA, et al. Aromatase inhibitors and arthralgia. *J Clin Oncol.* 2001 May 15;19:2767.
76. Crew KD, Greenlee H, Capodice J, et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3877-83. doi: 10.1200/JCO.2007.10.7573
77. Lester J, Coleman R. Bone loss and the aromatase inhibitors. *Br J Cancer.* 2005 Aug;93 Suppl 1:S16-22. doi: 10.1038/sj.bjc.6602691
78. Hoff AO, Gagel RF. Osteoporosis in breast and prostate cancer survivors. *Oncology (Williston Park).* 2005 Apr;19:651-8.

79. Tinazzi E, Ficarra V, Simeoni S, et al. Reactive arthritis following BCG immunotherapy for urinary bladder carcinoma: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2006 Apr;26(4):481-8. doi: 10.1007/s00296-005-0059-2
80. Koch B, Kranzhofer N, Pfreundschu M, et al. First manifestations of seronegative spondylarthropathy following autologous stem cell transplantation in HLA-B27-positive patients. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26(6):673-5. doi: 10.1038/sj.bmt.1702565
81. Aljada IS, Crane JK, Corriere N, et al. Mycobacterium bovis BCG causing vertebral osteomyelitis (Pott's disease) following intravesical BCG therapy. *J Clin Microbiol.* 1999 Jun;37:2106-8. doi: 10.1128/JCM.37.6.2106-2108.1999
82. Ioannou Y, Isenberg DA. Current evidence for the induction of autoimmune rheumatic manifestations by cytokine therapy. *Arthritis Rheum.* 2000;43(7):1431-42. doi: 10.1002/1529-0131(200007)43:7<1431::AID-ANR3>3.0.CO;2-E
83. Hory B, Blanc D, Saint-Hilier Y. Systemic lupus erythematosus-like syndrome induced by alpha-interferon therapy. *Eur J Med.* 1992;1(6):379.
84. Nissen MJ, Fontanges E, Allam Y, et al. Rheumatological manifestations of hepatitis C: incidence in a rheumatology and non-rheumatology setting and the effect of methotrexate and interferon. *Rheumatology (Oxford).* 2005 Aug;44(8):1016-20. doi: 10.1093/rheumatology/keh668
85. Kerr LD, Spiera H. Scleroderma in association with the use of bleomycin: a report of 3 cases. *J Rheumatol.* 1992 Feb;19:294-6.
86. Bessis D, Guillot B, Legouffe E, Guilhaou JJ. Gemcitabine-associated scleroderma-like changes of the lower extremities. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(2 Suppl.):S73e6. doi: 10.1016/j.jaad.2001.07.001
87. Vogelsang GB, Pavletic SZ. Chronic graft versus host disease: Interdisciplinary management. Cambridge, New York, Melbourne, Madrid, Cape Town, Singapore, Sao Paulo: Cambridge University Press; 2009. P. 56-62.
88. Stevens AM, Sullivan KM, Nelson JL. Polymyositis as a manifestation of chronic graft-versus-host disease. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(1):34-9. doi: 10.1093/rheumatology/keg025
89. Bertrand A, Kostine M, Barnette T, et al. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2015;13:211. doi: 10.1186/s12916-015-0455-8
90. Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in patients with cancer: A systematic review of case reports. *PLoS One* 2016;11:e0160221. doi: 10.1371/journal.pone.0160221
91. Насонов ЕЛ. Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(1):5-9. doi: 10.14412/1995-4484-2018-5-9
[Nasonov EL. Immune checkpoint inhibition and autoimmunity: rheumatological problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(1):5-9. doi: 10.14412/1995-4484-2018-5-9 (In Russ.)].
92. Sebastiani GD, Scirocco C, Galeazzi M. Rheumatic immune related adverse events in patients treated with checkpoint inhibitors for immunotherapy of cancer. *Autoimmun Rev.* 2019 Aug;18(8):805-13. doi: 10.1016/j.autrev.2019.06.005
93. Esteva-Lorenzo FJ, Janik JE, Fenton RG, et al. Myositis associated with interleukin-2 therapy in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 1995;76(7):1219-23. doi: 10.1002/1097-0142(19951001)76:7<1219::aid-cnrc2820760719>3.0.co;2-o

Колтакова А.Д. <https://orcid.org/0000-0003-0576-4870>