

Єгудіна Є.Д.¹ , Дядик О.О.² , Трипілка С.А.³ , Тер-Вартаньян С.Х.¹¹Клініка сучасної ревматології, м. Київ, Україна²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна³Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня», м. Харків, Україна

Взаємозв'язок між злоякісними новоутвореннями та автоімунітетом. Огляд літератури і розбір клінічного випадку

For citation: *Pochki*. 2021;10(2):70-77. doi: 10.22141/2307-1257.10.2.2021.234322

Резюме. Між ревматичними захворюваннями і раком існують складні двонаправлені відношення. Певні ревматичні захворювання, зокрема дерматоміозит, поліміозит, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак (СЧВ), синдром Шегрена і системний склероз, з одного боку, пов'язані з підвищеним ризиком виникнення злоякісних новоутворень на тлі перебігу захворювання, шляхом імунологічної стимуляції сприяючи канцерогенезу, а з іншого — можуть маніфестувати внаслідок автоімунних реакцій, обумовлених первинним онкологічним захворюванням, у вигляді паранеопластичного синдрому (ПНС). ПНС — це симптоми або сукупність симптомів, які є вторинними щодо первинного онкологічного процесу. Ці симптоми можуть бути викликані речовинами, які секретуються пухлиною (гормонами та іншими біологічно активними речовинами) або обумовлені реакцією імунної системи на пухлинні клітини (автоімунні реакції, утворення імунних комплексів, супресія імунної системи), що залучає в патологічний процес різні органи і системи, розташовані дистантно від первинного вогнища або метастазів. У даній роботі наведені огляд літератури, присвяченої взаємозв'язку між автоімунними захворюваннями, більшою мірою СЧВ, і злоякісними новоутвореннями, та клінічне спостереження, в якому маніфестація люпус-нефриту збігалася з виявленням папілярної карциноми щитоподібної залози.

Ключові слова: ревматичні захворювання; злоякісні новоутворення; автоімунітет; паранеопластичний синдром; системний червоний вовчак; нефробіопсія

Вступ

Співіснування ревматичних і неопластичних процесів широко дискутується. Між ревматичними захворюваннями і раком існують складні двонаправлені відношення. Певні ревматичні захворювання, зокрема дерматоміозит, поліміозит, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак (СЧВ), синдром Шегрена і системний склероз, з одного боку, пов'язані з підвищеним ризиком виникнення злоякісних новоутворень на тлі перебігу захворювання, шляхом імунологічної стимуляції сприяючи канцерогенезу, а з іншого — можуть маніфестувати внаслідок автоімунних реакцій, обумовлених первинним онкологічним захворюванням [1]. Останнє назива-

ють паранеопластичним синдромом (ПНС). Паранеопластичний синдром — це клінічні прояви дистантного ефекту пухлини, що виникають в результаті біохімічних, гормональних або імунологічних порушень, індукованих пухлиною.

Крім того, відзначено, що протиревматичні препарати, які модифікують перебіг хвороби, також можуть збільшити ризик злоякісних новоутворень. Зокрема, повідомляється про підвищені ризики злоякісних новоутворень, найчастіше лімфом та раку січового міхура, на тлі лікування циклофосфамідом, лімфом — на тлі лікування метотрексатом і раку шкіри, особливо немеланомного, на тлі лікування інгібіторами фактора некрозу пухлини та метотрексатом [2–4].

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Єгудіна Єлизавета Давидівна, доктор медичних наук, професор, керівник освітнього центру, Клініка сучасної ревматології, Дніпровська набережна, 25, м. Київ, 49000, Україна; e-mail: elizavetaegudina@gmail.com; контактний тел. +38 (099) 059 54 75.

For correspondence: Ye.D. Yehudina, MD, PhD, professor, Head of the Educational Center, Clinic of Modern Rheumatology, Dniprovskaya embankment, 25, Kyiv, Ukraine; e-mail: elizavetaegudina@gmail.com; phone +38 (099) 059 54 75.

Full list of authors information is available at the end of the article.

У даній роботі наведені огляд літератури, присвяченої взаємозв'язку між автоімунними захворюваннями, більшою мірою СЧВ, і злоякісними новоутвореннями, та клінічне спостереження, в якому маніфестація люпус-нефриту збігалася з виявленням папілярної карциноми щитоподібної залози.

Клінічний випадок

Пацієнтка, 25 років, звернулася зі скаргами на виражені набряки ніг, збільшення живота, задишку, загальну слабкість, дифузну алопецію, підвищення температури до субфебрильних цифр.

Анамнез захворювання. Вважає себе хворою протягом року, коли зазначалися періодичні підвищення температури до 37,1–37,3 °С, болі в дрібних суглобах кистей, слабкість. До лікарів не зверталася, не обстежувалася. Протягом останнього місяця відзначались погіршення, збільшилась загальна слабкість, з'явилися виражені набряки гомілок і стоп.

Об'єктивне дослідження. Загальний стан середньої тяжкості, пацієнтка нормостенічної статури (ІМТ 23 кг/м²), шкірні покриви та видимі слизові бліді, периферичні лімфатичні вузли і щитоподібна залоза не збільшені. Над легень перкуторний звук ясний легеневи, нижче Х ребра по лопатковій лінії — притуплений, дихання зліва і справа нижче кута лопатки ослаблене, на решті легень — везикулярне, межі відносно серцевої тупості не розширені, діяльність серця ритмічна, тони приглушені, шумів немає. Артеріальний тиск d = s 150/90 мм рт.ст. Пульс 88 ударів за хвилину, задовільних властивостей, ритмічний. Язик вологий, обкладений біло-жовтим нальотом. Живіт збільшений в об'ємі, ймовірно, за рахунок асцити, при пальпації м'який, безболісний. Кишечник для пальпації не доступний. Печінка перкуторно біля краю реберної дуги, селезінка не пальпується. Виражені набряки стоп, гомілок до колінних суглобів. Суглоби зовні не змінені, рух у них у повному обсязі, безболісні.

Пацієнтка дообстежена (дані лабораторних дообстежень наведені в табл. 1, 2). Привертала увагу увагу наявність лейкопенії (лейкоцити 3,23 × 10⁹/л), збільшеної швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) — до 30 мм/год, гіпопротейнемії (загальний білок — 26 г/л), гіперхолестеринемії, в загальному аналізі сечі й аналізі сечі на добовий білок — масивна протеїнурія (добова протеїнурія — 20 г/л, разова порція сечі — білок 4,58 г/л). Пацієнтці рекомендовано інструментальне та імунологічне дообстеження. При імунологічному дослідженні: ANA 1 : 1280, anti-dsDNA IgG > 300 ОД/мл (норма < 10 ОД/мл), Anti-Sm 25 ОД/мл (норма < 10 ОД/мл), anti-RNP «+», С3-компонент комплементу 0,21 г/л (норма 0,90–1,80 г/л), С4-компонент комплементу 0,06 г/л (норма 0,1–0,4 г/л), тиреотропний гормон (ТТГ) 4,4 мкМЕ/мл (0,27–4,2 мкМЕ/мл), антитіла до тиреопероксидази 87,6 МО/мл (0,00–34,00 МО/мл). На ехокардіографічному дослідженні серця (ЕхоКГ) — ексудативний перикардит (сепарація листків перикарда до 10 мм), на рентгенографії органів грудної клітки — двосторонній гідроторакс (нижня межа легень

на рівні 10-го ребра), при проведенні ультразвукового дослідження (УЗД) органів черевної порожнини — ознаки асцити, на УЗД щитоподібної залози — гіпоехогенний вузол з нечіткими контурами 16 × 9 × 12 мм, ехогенними включеннями і кальцинатами (TI-RADS 4C). Тонкогольова аспіраційна пункційна біопсія щитоподібної залози — папілярна карцинома щитоподібної залози.

Проведена нефробиопсія. В біоптаті нирки до 21 клубочка, ознаки набряку, нерівномірна фокально-сегментарна, переважно слабо виражена проліферація мезангіальних клітин, в окремих петлях сегментарна проліферація ендотеліальних клітин; в просторі окремих капілярних петель, в стінках петель — моноцити, поодинокі поліморфноядерні лейкоцити, що зустрічаються в окремих клубочках клітини з ознаками апоптозу (рис. 1). Нерівномірне збільшення мезангіального матриксу; частина капілярних петель з ознаками вираженого набряку, окремі — лізовані, в частки — нерівномірне потовщення, переважно за рахунок набряку, дисмукоїдозу, в окремих петлях — фібриноїдний некроз (рис. 1), в частки капілярних петель — склероз; у багатьох клубочках — точкові, лінійні зрощення периферійних капілярних петель з капсулою Боумена (рис. 2). В просторі капсули Боумена багатьох клубочків — фібрин, білкові маси; нерівномірно виражене потовщення базальної мембрани капсули Боумена, в окремих клубочках — вогнищевий розрив базальної мембрани капсули Боумена (рис. 3). В каналцях різко виражені дегенеративні зміни (у вигляді зернистої, вакуольної/балонної дистрофії), некроз груп клітин епітелію, ділянки субатрофії та атрофії епітелію (до 15 % від об'єму біоптату), вогнищеві розриви базальної мембрани каналців (рис. 3); у просторі каналців — злушені клітини, білкові маси, в окремих каналцях — гіалінові циліндри; частка каналців — із різко звуженим простором/без простору за рахунок виражених дегенеративних змін; в стромі набряк, ділянки інтерстиціального фіброзу (до 15 % від об'єму біоптату; вогнищеві дрібні лімфогістіоцитарні клітинні інфільтрати) (рис. 4). В судинах дрібного калібру — фібриноїдні зміни, в окремих — фібриноїдний некроз, в одній із судин з фібриноїдним некрозом — нерівномірно виражена проліферація клітин ендотелію, периваскулярно — щільний лімфогістіоплазмочитарний клітинний інфільтрат, периваскулярний склероз, в судинах середнього калібру — ознаки спазму, дисмукоїдоз, периваскулярно — нерівномірно виражений склероз (рис. 5).

Імуногістохімічне дослідження: в клубочках фокально-сегментарні гранулярні депозити IgA, IgG, IgM, С3 в мезангіумі, вздовж ендотелію, частини капілярів від + до ++; у стромі проміж каналцями, в перитубулярних капілярах депозитів — до ++; в епітелії каналців депозити IgA, IgG, С3 у вигляді зернистості від ++ до +++ (рис. 6). В судині з ознаками васкуліту депозити IgG (рис. 7). С1q: негативна експресія. CD20: поодинокі позитивні В-лімфоцити.

Патоморфологічний діагноз: з огляду на патоморфологічні, гістохімічні, імуногістохімічні, кліні-

ко-лабораторні дані ураження нирок має вторинний характер — може відповідати вовчаковому гломерулонефриту, фокальний морфологічний клас III — A/C (active/chronic) lesions, ISN/RPS (2003) з проявами лікувального патоморфозу (біопсія проведена після призначеного лікування) з вираженим тубулярним слабо вираженим інтерстиціальним компонентом, ознаками васкуліту, поодинокими позитивними В-лімфоцитами. Ступень хронізації (Sethi et al., 2017) — CG 2 (mild chronic change, total renal chronic score — TRCS 3): гломерулосклероз (GS) — 0, інтерстиціальний фіброз (ІФ) — 1, тубулярна атрофія (ТА) — 1, артеріолосклероз (CV) — 1.

Ми зіткнулися з дилемою діагностики: чи це первинний СЧВ і розвиток на його тлі раку щитоподібної залози або паранеопластичний синдром на тлі папілярної карциноми щитоподібної залози. Згідно з оновленими критеріями ACR/EULAR 2019 діагноз СЧВ у пацієнтки є вірогідним [5]. Дотриманий вхідний критерій — позитивні ANA у високому титрі, лейкопенія — 3 бали, нерубцева алопеція — 2 бали, плевральний або перикардальний випіт — 5 балів, клас III або IV вовчакового нефриту при нефробиопсії — 10 балів, низький C3 та низький C4 — 4 бали, антитіла анти-dsDNA та анти-Smith — 6 балів. Сумарно 30 балів. Для встановлення діагнозу необхідно більше 10 балів. Однак це не виключало виникнення паранеопластичного синдрому у вигляді СЧВ.

Для вирішення питання щодо тактики ведення пацієнтки був проведений мультидисциплінарний консилиум у складі ревматолога, онколога, ендокринолога і патогістолога. Зроблені висновки: з огляду на незаперечні дані нефробиопсії, дані імунологічного дослідження, вірогідний анамнез СЧВ протягом останнього

року основний діагноз у пацієнтки — системний червоний вовчак, хронічний перебіг, тяжке загострення (SELENA/SLEDAI 18 балів), з ураженням нирок (хронічна хвороба нирок I стадії, швидкість клубочкової фільтрації 127 мл/хв, вовчаковий гломерулонефрит III фокального класу — A/c (active/chronic) lesions, ISN/RPS (2003), нефротичний синдром, вторинна артеріальна гіпертензія I-го ступеня), придатків шкіри (дифузна алопеція), пансерозит (асцит, плеврит, перикардит), з гематологічним (лейкопенія) та імунологічним (анти-dsDNA, анти-Smith, ANA-позитивні, гіпокомplementемія) синдромами. Супутній — папілярна карцинома щитоподібної залози, гіпотиреоз.

Прийнято рішення ініціювати патогенетичне лікування СЧВ, а після терапії індукції ремісії провести тиреоїдектомію. Пацієнтці була проведена пульс-терапія метилпреднізолоном 1 г протягом трьох послідовних днів з подальшим призначенням преднізолону 60 мг протягом 4 тижнів з поступовим зниженням дози, терапія циклофосфаном — по 500 мг кожні 2 тижні (6 введення). Крім того, призначені гідроксихлорохін 200 мг, сечогінні препарати, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, препарати альбуміну в перший місяць терапії, препарати кальцію і вітаміну D, бісфосфонати з огляду на високі кумулятивні дози преднізолону. Як протективна терапія на тлі циклофосфану вводилась месна і призначений сульфаметоксазол/триметоприм. На тлі проведеної терапії відзначалась значна позитивна динаміка через три місяці (табл. 1, 2): нормалізувались цифри ШОЕ, рівень лейкоцитів, збільшився рівень загального білка, зменшився рівень білка в сечі за даними добової протеїнурії в два рази, відзначалось значне зменшення набрякового синдрому — пастозність гомілок і стоп, за даними інструментальних до-

Таблиця 1. Загальний аналіз крові та біохімічні показники пацієнтки

Показник	17.06.20	15.08.20	08.09.20	22.10.20	16.11.20	20.12.20	02.02.21
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	3,23	15,45	19,49	15,85	12,11	8,7	5,6
Еритроцити, 10 ¹² /л	4,63	4,85	4,74	4,65	4,15	4,2	4,7
Гемоглобін, г/л	129	150	144	134	140	143	134
ШОЕ, мм/год	30	7	2	2	5	4	3
Креатинін, мкмоль/л	52	43	49	51	50	44	64
Загальний білок, г/л	26	30	32	38	40	51	55
Холестерин, ммоль/л	7,2	6,9	6,5	6	5,7	5,8	5,8

Примітка: ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів.

Таблиця 2. Аналізи сечі пацієнтки: загальний та добова протеїнурія

Загальний аналіз сечі	17.06.20	15.08.20	08.09.20	22.10.20	16.11.20	20.12.20	02.02.21
Щільність	1005	1010	1012	1020	1017	1018	1019
Білок, г/л	4,58	3,34	3,5	3,1	1,7	0,05	—
Еритроцити у полі зору	8–10	11–12	8–10	3–5	5–7	0–3	1–2
Лейкоцити у полі зору	10–15	15–20	8–10	6–8	3–5	3–5	3–5
Добова протеїнурія, г/л	20	15	11	4	3	0,2	0,05

сліджень, перикардиту, плевриту, асцити немає. Через 3 місяці терапії доза преднізолону становила 20 мг, розпочата терапія мікофенолату мофетиллом у дозі 1,5 г. Через 5 місяців доза преднізолону становила 10 мг, проведена тиреоїдектомія. На контрольному огляді через 8 місяців після початку терапії пацієнтка приймає 7,5 мг преднізолону, 1,5 г мікофенолату, в аналізах крові і сечі патологій не виявлено, скарг немає.

Обговорення

Системні ревматичні захворювання пов'язані з підвищеним ризиком розвитку злоякісних новоутворень. Цей підвищений ризик є результатом впливу основних імунологічних ефектів при розвитку автоімунних процесів. Прискорене зростання ракових клітин у мишей з імунodefіцитом і підвищений ризик раку в пацієнтів із тяжкою імуносупресією підкреслюють важливість імунної системи як потужного бар'єра проти новоутворень [6]. Можна було очікувати, що імуносупресивне лікування неминуче призведе до ефектів, що сприяють зростанню злоякісних клітин. Проте нові дані підтверджують уявлення, яке було вперше сформульовано Рудольфом Вірховим в 1863 році та яке здається парадоксальним, що саме хронічне персистуюче запалення є критичним компонентом ініціації та прогресування раку і що зменшення системного запалення може знизити ризик раку в цих випадках [7].

Оцінка ризику раку при ревматичних захворюваннях має зіставлятися з ризиком розвитку раку протягом усього життя, який становить приблизно 20 % в Західній Європі і Північній Америці, при цьому 5 % населення в цілому мають рак сьогодні або в анамнезі [8]. У кожної 10-ї жінки розвинеться рак грудей, у кожного 8-го чоловіка — рак простати, у 1 з 25 осіб — колоректальний рак, у 1 з 40 — рак легенів і приблизно у 1 з 100 — лімфома або інше лімфопроліферативне злоякісне новоутворення. Деяке підвищення і зниження ризику різних видів раку при тих або інших ревматичних захворюваннях може призвести до нейтрального ефекту для злоякісних новоутворень в цілому, що підкреслює, чому з клінічної точки зору важливо ідентифікувати ризики, пов'язані з конкретним видом раку, які можуть бути незвичайними.

Ризик розвитку злоякісного новоутворення у пацієнтів із СЧВ є важливою проблемою. Зв'язок між автоімунним захворюванням і раком вивчається більше десяти років. Можливі зазвичай передбачувані шляхи, що зв'язують СЧВ і підвищений ризик раку, включають порушення роботи імунної системи в напрямку виявлення та знищення пухлини на ранній стадії внаслідок порушення імунного нагляду і прийому імундепресантів [9]. Попередні звіти показують, що ризик раку має оборотний зв'язок із віком у пацієнтів з СЧВ, що відрізняється від загальної популяції.

У пацієнтів із СЧВ підвищується ризик принаймні деяких злоякісних новоутворень. Велике міжнародне дослідження, проведене в 30 центрах, що включало 16 409 пацієнтів, які спостерігаються протягом 121 283 (в середньому 7,4) пацієнто-років, повідомило

про 644 ракові захворювання [10]. В цілому невелике підвищення ризику було виявлено для всіх видів раку (відношення ризиків (ВР) 1,14; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,05–1,23). Ризик гематологічних злоякісних новоутворень був значно підвищений (ВР 3,02; 95% ДІ 2,48–3,63), особливо неходжкінської лімфоми (ВР 4,39; 95% ДІ 3,46–5,49) і лейкомії. Ризик був особливо високий для дифузної крупноклітинної В-клітинної лімфоми, часто агресивних підтипів. Крім того, відзначений підвищений ризик раку вульви (ВР 3,78; 95% ДІ 1,52–7,78), легень (ВР 1,30; 95% ДІ 1,04–1,60), щитоподібної залози (ВР 1,76; 95% ДІ 1,13–2,61) і печінки (ВР 1,87; 95% ДІ 0,97–3,27). Ризик раку був нижчий для раку грудей (ВР 0,73; 95% ДІ 0,61–0,88), ендометрія (ВР 0,44; 95% ДІ 0,23–0,77) і раку яєчників (ВР 0,64; 95% ДІ 0,34–1,10) [11].

Походження будь-якого ризику розвитку злоякісних захворювань при СЧВ залишається неясним, хоча, як видно, значно не пов'язане з використанням імундепресантів або цитотоксичних агентів; більшість когорт занадто малі, щоб дозволити виявити статистично значуще збільшення ризику в окремих випадках за короткі періоди спостереження. Раса та етнічна приналежність були визначені як основні чинники ризику раку при СЧВ [12].

Фактори ризику розвитку гематологічних злоякісних новоутворень можуть бути пов'язані з персистуючим запаленням і активністю захворювання, імунологічними дефектами і надекспресією онкогенів Bcl-2 і вірусів, особливо вірусу Епштейна — Барр [13]. В мережевому дослідженні типу «випадок — контроль», яке включало 6438 пацієнтів із СЧВ, пов'язаних з національним реєстром раку в Швеції, було виявлено, що лейкопенія незалежно від імуносупресивного лікування є фактором ризику розвитку лейкозів. Пацієнтам із СЧВ з тривалою лейкопенією та анемією має бути запропоновано дослідження кісткового мозку [14]. Характеристики захворювання, що призводять до неходжкінської лімфоми, включають більш тривалий перебіг і підвищену активність з помірно тяжким ураженням органів-мішеней [15].

У дослідженні А. Antonelli та співавт. (2010) [16] поширеність раку щитоподібної залози у 153 пацієнтів з СЧВ порівнювалася з такою в двох відповідних за статтю та віком контрольних групах. Рівні циркулюючого ТТГ, антитіл до тиреоглобуліну та тиреопероксидази були значно вищими у пацієнтів із СЧВ ($P < 0,001$ для всіх). Крім того, у пацієнтів із СЧВ продемонстрована більш значна поширеність гіпотиреозу ($P < 0,001$). Серед пацієнтів із СЧВ було виявлено п'ять випадків папілярного раку щитоподібної залози, тоді як серед осіб контрольної групи з дефіцитом йоду таких випадків не спостерігалось ($P = 0,001$), і тільки один випадок спостерігався серед осіб контрольної групи з достатнім вмістом йоду ($P = 0,001$). Серед пацієнтів із СЧВ з підтвердженим раком щитоподібної залози у 80 % були ознаки автоімунного тиреоїдиту, тоді як тільки в 31 % пацієнтів з СЧВ без раку щитоподібної залози продемонстровані ознаки автоімунного тиреоїдиту

($P = 0,02$). Ці дані свідчать про те, що поширеність папілярного раку щитоподібної залози у пацієнтів з СЧВ є вищою, ніж у контрольній групі осіб того ж віку, особливо в пацієнтів з автоімунним захворюванням щитоподібної залози. Отже, при подальшому спостереженні за цими пацієнтами рекомендується пильно стежити за станом щитоподібної залози.

Паранеопластичний синдром — це симптоми або сукупність симптомів, які є вторинними щодо первинного онкологічного процесу. Ці симптоми можуть бути викликані речовинами, які секретуються пухлиною (гормонами та іншими біологічно активними речовинами) або обумовлені реакцією імунної системи на пухлинні клітини (автоімунні реакції, утворення імунних комплексів, супресія імунної системи), що залучає

в патологічний процес різні органи і системи, розташовані дистантно від первинного вогнища або метастазів [17]. Механізм формування ПНС пов'язаний з пухлинними антигенами, на появу яких імунна система людини реагує утворенням автоантитіл.

Актуальність знання ПНС важлива для лікарів будь-яких спеціальностей, тому що пухлини різної локалізації до появи місцевої симптоматики можуть проявлятися неспецифічними ознаками, які нерідко помилково трактуються як самостійні захворювання, що призводить до запізнілої діагностики пухлини та призначення неадекватної терапії.

Експресія неоантигена та протипухлинна імунна відповідь, що супроводжують злоякісну трансформацію клітин, можуть викликати імунну відповідь проти

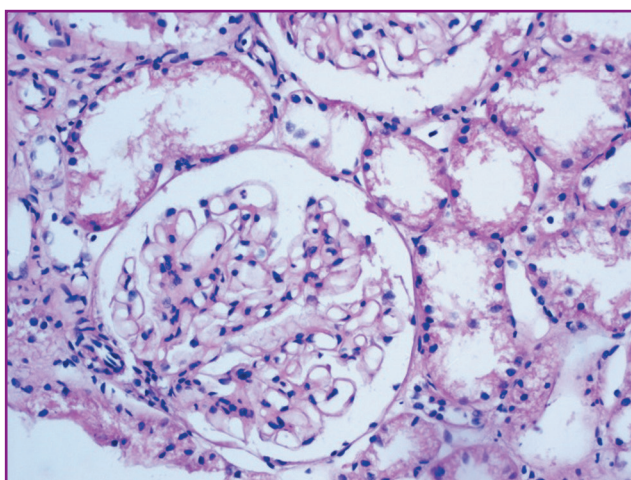


Рисунок 1. У клубочку набряк, незначна проліферація мезангіальних клітин, апоптоз, в частки капілярних петель фібриноїдний некроз, виражені дегенеративні зміни в епітелії каналців. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення $\times 200$

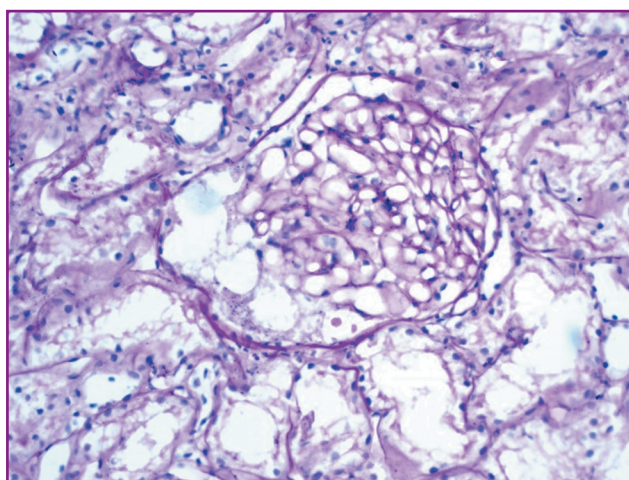


Рисунок 3. В клубочку нерівномірне потовщення частини капілярних петель, білкові маси в просторі капсули Боумена, розрив базальної мембрани капсули, виражені дегенеративні зміни в каналцях, потовщення тубулярної базальної мембрани частини каналців. PAS-реакція, збільшення $\times 200$

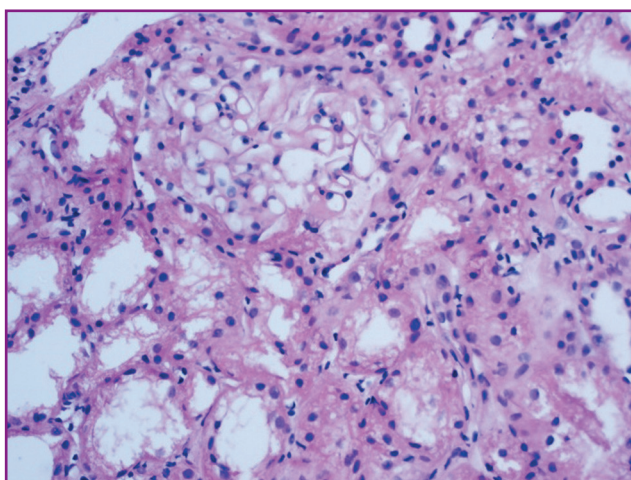


Рисунок 2. Зрошення капілярних петель клубочка вздовж всього периметру капсули Боумена, ділянки фібриноїдного некрозу, в каналцях виражені дегенеративні зміни. Забарвлення гематоксиліном та еозином, збільшення $\times 200$

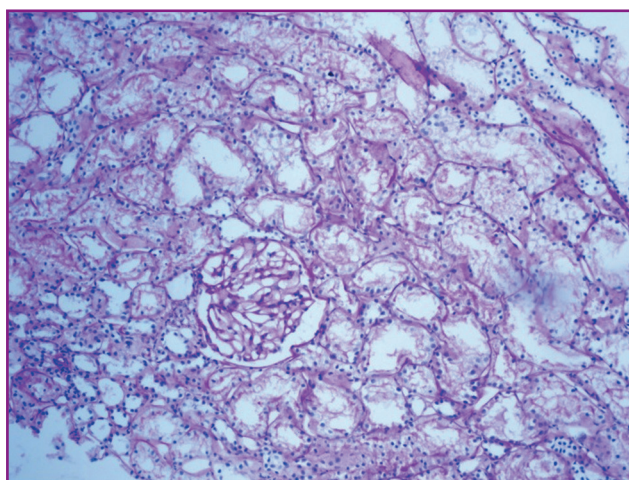


Рисунок 4. Виражені дегенеративні зміни в епітелії каналців, ділянки атрофії епітелію, сегментарний інтерстиціальний фіброз, дрібні лімфогістіоцитарні клітинні інфільтрати. PAS-реакція, збільшення $\times 100$

автоантигенів, які експресуються раковими клітинами, що призводить до розвитку ревматологічних синдромів у схильних людей. Було запропоновано кілька теорій патологічного механізму паранеопластичних ревматологічних захворювань [18, 19]. По-перше, ревматологічні захворювання можуть бути результатом прямої дії цитотоксинів, що продукуються злоякісними клітинами, які викликають запалення в таргетних органах. По-друге, як ревматологічне захворювання, так і злоякісне новоутворення можуть бути незалежними наслідками загального основного тригера, такого як вірусна інфекція або хімічний вплив. По-третє, паранеопластичне ревматологічне захворювання може розвиватися як вторинне щодо протипухлинної імунної відповіді, яка викликає вироблення автоантитіл проти автоантиге-

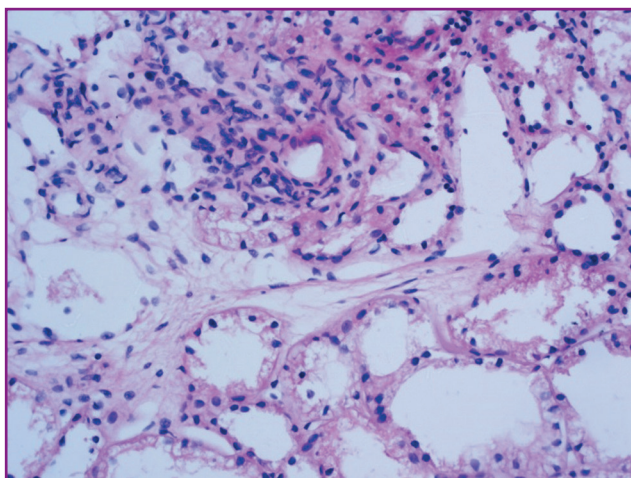


Рисунок 5. В судині дрібного калібру фібриноїдний некроз, нерівномірно виражена проліферація клітин ендотелію, периваскулярно щільний лімфогістіоплазмочітарний клітинний інфільтрат, початковий периваскулярний склероз. Забарвлення гематоксилином та еозином, збільшення $\times 200$

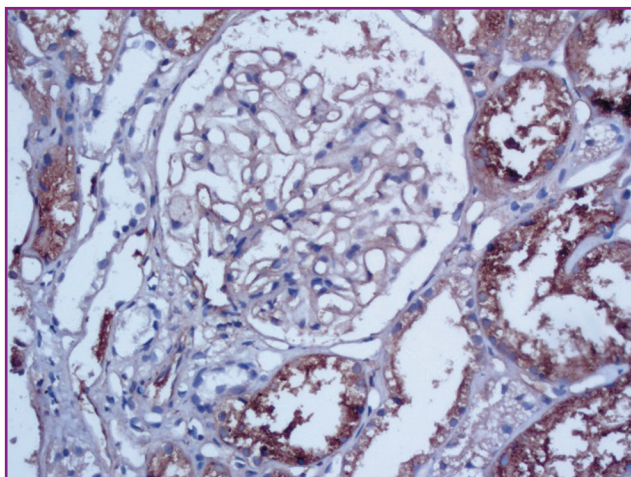


Рисунок 6. Фокально-сегментарні гранулярні депозити фракції комплементу C3, вздовж ендотелію частини капілярів від + до ++; в епітелії каналців депозити у вигляді зернистості до +++. Імуногістохімічне дослідження з C3, збільшення $\times 400$

нів, включаючи автоантигени, які експресуються апоптотичними пухлинними клітинами. Наявність автоантитіл до ядерних білків, дволанцюгової ДНК та інших тканинних антигенів підтверджує цей третій механізм. У більшості випадків паранеопластичний ревматологічний синдром має тенденцію поліпшуватися або повністю зникати після лікування основного злоякісного новоутворення. Це просто, коли пухлину можна видалити хірургічним шляхом, проте при метастатичному захворюванні відповідна терапевтична стратегія вимагає застосування імуносупресії, яка може прискорити розвиток або рецидив раку.

Тому підозра на рак є ключовим елементом для вперше діагностованих випадків з нестандартною клінічною картиною навіть при відсутності симптомів, пухлини повинні бути включені в диференціально-діагностичний алгоритм.

Ревматичні ПНС можуть виникати на тлі онкологічного захворювання, здатні передувати діагнозу на 1–2 роки, з'являтися одночасно з клінічним проявом онкологічного процесу або розвиватися через деякий час після діагностування пухлини. Часто буває складно відрізнити паранеопластичний стан від первинного ідіопатичного захворювання. Вважається, що наявність ПНС є прогностично несприятливим станом для перебігу злоякісного новоутворення. Одночасно з одужанням симптоматика ревматичного захворювання зникає, а її повторна поява може вказувати на рецидив захворювання.

Діагноз СЧВ може передувати діагностиці пухлини на термін до 5 років, хоча первинні пухлини найчастіше діагностуються протягом одного року після встановлення діагнозу СЧВ. З огляду на тривалий субклінічний період пухлини, СЧВ вважається ПНС, який може передувати раку [20].

Висновки

Наведений клінічний випадок є корисним для ознайомлення для лікарів терапевтів, онкологів, ревматологів і нефрологів. Клініцисти повинні знати як

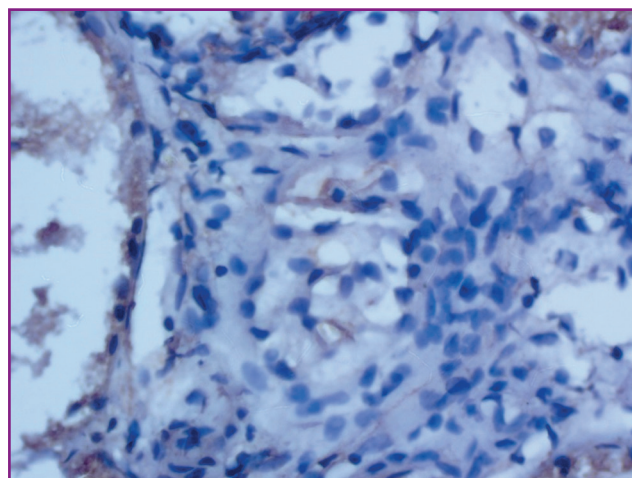


Рисунок 7. Депозити IgG в ендотелії судини з ознаками васкуліту. Імуногістохімічне дослідження з IgG, збільшення $\times 400$

про цей можливий зв'язок розвитку автоімунного захворювання на тлі пухлинного процесу, так і про підвищений ризик раку на тлі активного автоімунного процесу, мати високу ступінь підозри при встановленні діагнозу, призначенні терапії і проводити рутинний і специфічний онкоскринінг у таких пацієнтів.

Щодо нашої пацієнтки ми припускаємо, що СЧВ манифестував за 1 рік до розвитку вовчакового гломерулонефриту, а пухлина щитоподібної залози була тригером прогресування захворювання і розвитку люпус-нефриту, виникнення папілярної карциноми було простимульовано хронічним персистуючим запаленням. Слід наголосити на важливості проведення патогістологічного дослідження, зокрема нефробиопсії, для уточнення діагнозу особливо в діагностично складних випадках, що підкреслюється в останніх рекомендаціях з ведення пацієнтів з люпус-нефритом EULAR/ERA — EDTA 2019. Так, за допомогою нефробиопсії ми провели диференціальну діагностику між ПНС внаслідок папілярної карциноми щитоподібної залози і первинним СЧВ, що визначило стратегію лікування пацієнтки і виділення першочергової патогенетичної терапії люпус-нефриту. Крім того, наголошено на важливості ведення хворого в мультидисциплінарній команді, коли спільно прийняте рішення може призвести до сприятливих для пацієнта наслідків.

Внесок кожного автора: Єгудіна Є.Д., Трунілка С.А. — концепція і дизайн дослідження; Єгудіна Є.Д., Дядик О.О. — збір даних; Єгудіна Є.Д., Трунілка С.А. — аналіз і інтерпретація даних; Єгудіна Є.Д., Дядик О.О. — написання статті; Тер-Вартаньян С.Х. — редагування статті.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Джерела фінансування — немає.

Письмова інформована згода і згода на публікацію були отримані від пацієнта.

References

1. Shah AA, Casciola-Rosen L, Rosen A. Review: cancer-induced autoimmunity in the rheumatic diseases. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Feb;67(2):317-326. doi:10.1002/art.38928.
2. Dreyer L, Cordtz RL, Hansen IMJ, Kristensen LE, Hetland ML, Mellemkjaer L. Risk of second malignant neoplasm and mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biological DMARDs: a Danish population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Apr;77(4):510-514. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212086.
3. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Joseph L, et al. Lymphoma risk in systemic lupus: effects of disease activity versus treatment. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):138-142. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202099.
4. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1101-1136. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210708.
5. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology

classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1151-1159. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214819.

6. Manzia TM, Angelico R, Gazia C, et al. De novo malignancies after liver transplantation: The effect of immunosuppression—personal data and review of literature. *World J Gastroenterol*. 2019 Sep 21;25(35):5356-5375. doi:10.3748/wjg.v25.i35.5356.

7. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001 Feb 17;357(9255):539-545. doi:10.1016/S0140-6736(00)04046-0.

8. Ljung R, Talbäck M, Haglund B, et al. Cancer incidence in Sweden 2015. Stockholm: National Board of Health and Welfare; 2017.

9. Mao S, Shen H, Zhang J. Systemic lupus erythematosus and malignancies risk. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 Jan;142(1):253-262. doi:10.1007/s00432-015-2032-0.

10. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, et al. Cancer risk in systemic lupus: an updated international multi-centre cohort study. *J Autoimmun*. 2013 May;42:130-135. doi:10.1016/j.jaut.2012.12.009.

11. Parikh-Patel A, White RH, Allen M, Cress R. Cancer risk in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in California. *Cancer Causes Control*. 2008 Oct;19(8):887-894. doi:10.1007/s10552-008-9151-8.

12. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Race/ethnicity and cancer occurrence in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct 15;53(5):781-784. doi:10.1002/art.21458.

13. Gayed M, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A, Gordon C. Lupus and cancer. *Lupus*. 2009 May;18(6):479-485. doi:10.1177/0961203309102556.

14. Löfström B, Backlin C, Sundström C, Hellström-Lindberg E, Ekblom A, Lundberg IE. Myeloid leukaemia in systemic lupus erythematosus—a nested case-control study based on Swedish registers. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Oct;48(10):1222-1226. doi:10.1093/rheumatology/kep204.

15. King JK, Costenbader KH. Characteristics of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and non-Hodgkin's lymphoma (NHL). *Clin Rheumatol*. 2007 Sep;26(9):1491-1494. doi:10.1007/s10067-006-0532-7.

16. Antonelli A, Mosca M, Fallahi P, et al. Thyroid cancer in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jan;95(1):314-318. doi:10.1210/jc.2009-0677.

17. Lancaster E. Paraneoplastic Disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2017 Dec;23(6, Neuro-oncology):1653-1679. doi:10.1212/CON.0000000000000542.

18. Szekanecz E, András C, Sándor Z, et al. Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2006 Nov;6(1):42-47. doi:10.1016/j.autrev.2006.03.007.

19. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(2):129-134. doi:10.1097/01.bor.0000209423.39033.94.

20. Hidalgo-Conde A, de Haro Liger M, Abarca-Costalago M, et al. Incidence of cancer in a cohort of Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Reumatol Clin*. 2013 Nov-Dec;9(6):359-364. doi:10.1016/j.reuma.2012.10.015.

Отримано/Received 14.03.2021

Рецензовано/Revised 24.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 30.03.2021 ■

Information about authors

Ye.D. Yehudina, MD, PhD, professor, Head of the Educational Center, Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8702-5638>

Olena O. Dyadyk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pathologic and topographic anatomy, Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9912-4286>

S.A. Trypilka, MD, PhD in medicine, Associate of Professor, Rheumatologist of Communal Non-Commercial Enterprise of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital", Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6630-9893>

S. Ter-Vartanian, PhD in medicine, Medical Director, Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine

Ye.D. Yehudina¹, O.O. Dyadyk², S.A. Tripilka³, S.Kh. Ter-Vartanian¹

¹Clinic of Modern Rheumatology, Kyiv, Ukraine

²Shupyk National University of Public Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³Public Nonprofit Utility of Kharkiv Regional Council "Regional Clinical Hospital", Kharkiv, Ukraine

Relationship between malignancies and autoimmunity.

A literature review and analysis of a clinical case

Abstract. There is a complex bidirectional relationship between rheumatic diseases and cancer. Certain rheumatic diseases, in particular dermatomyositis, polymyositis, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjogren's syndrome, and systemic sclerosis, on the one hand, are associated with an increased risk of malignant neoplasms against the background of the disease, contributing to cancer due to immunological stimulation. On the other hand, it can manifest as a result of autoimmune reactions caused by primary cancer in the form of paraneoplastic syndrome. Paraneoplastic syndrome is a symptom or set of symptoms that are secondary to the primary cancer process. These symptoms can result from substances secreted by the tumor (hormones and other bio-

logically active substances) or due to the immune reaction to tumor cells (autoimmune reactions, the formation of immune complexes, suppression of the immune system), involving various organs and systems distant from the primary focus or metastases. This paper presents a literature review about the relationship between autoimmune diseases, to a greater extent systemic lupus erythematosus, and malignant neoplasms, and a clinical case in which the manifestation of lupus nephritis coincided with the detection of papillary thyroid carcinoma.

Keywords: rheumatic diseases; malignant neoplasms; autoimmunity; paraneoplastic syndrome; systemic lupus erythematosus; nephrobiopsy

Егудина Е.Д.¹, Дядык Е.А.², Триполка С.А.³, Тер-Вартанян С.Х.¹

¹Клиника современной ревматологии, г. Киев, Украина

²Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

³Коммунальное некоммерческое предприятие Харьковского областного совета «Областная клиническая больница», г. Харьков, Украина

Взаимосвязь между злокачественными новообразованиями и аутоиммунитетом.

Обзор литературы и разбор клинического случая

Резюме. Между ревматическими заболеваниями и раком существуют сложные двунаправленные отношения. Определенные ревматические заболевания, в частности дерматомиозит, полимиозит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка (СКВ), синдром Шегрена и системный склероз, с одной стороны, связаны с повышенным риском возникновения злокачественных новообразований на фоне течения заболевания, путем иммунологической стимуляции способствуя канцерогенезу, а с другой — могут манифестировать в результате аутоиммунных реакций, обусловленных первичным онкологическим заболеванием, в виде паранеопластического синдрома (ПНС). ПНС — это симптомы или совокупность симптомов, которые являются вторичными по отношению к первичному онкологическому процессу. Эти симптомы могут быть вызваны веществами, которые секретируются опухолью

(гормонами и другими биологически активными веществами) или обусловлены реакцией иммунной системы на опухолевые клетки (аутоиммунные реакции, образование иммунных комплексов, угнетение иммунной системы), вовлекая в патологический процесс различные органы и системы, расположенные дистантно от первичного очага или метастазов. В данной работе приведены обзор литературы, посвященной взаимосвязи между аутоиммунными заболеваниями, в большей степени СКВ, и злокачественными новообразованиями, и клиническое наблюдение, в котором манифестация люпус-нефрита совпала с выявлением папиллярной карциномы щитовидной железы.

Ключевые слова: ревматические заболевания; злокачественные новообразования; аутоиммунитет; паранеопластический синдром; системная красная волчанка; нефробиопсия