

Взаимосвязь болезни Шегрена, системной склеродермии и злокачественных онкогематологических заболеваний

В.И. Васильев¹, Б.Д. Чальцев², В.Р. Городецкий², С.Г. Пальшина², Н.С. Шорникова², Л.П. Ананьева², И.В. Гайдук³, Н.В. Кокосадзе⁴, Н.А. Пробатова⁴, А.И. Павловская⁴, Е.Б. Родионова⁵, Т.Н. Сафонова⁶, А.А. Балабина⁷

¹Клиника МЕДСИ, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ООО «Лечебный центр», Москва, Россия;

⁶ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия;

⁷ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Несмотря на большое количество опубликованных исследований по изучению системной склеродермии (ССД), высокий риск развития лимфом при данном заболевании, связь их развития с определенными субтипами ССД и специфическими склеродермическими аутоантителами до настоящего времени дискутируется в литературе.

Цель. Предоставить демографическую, клиническую, лабораторную и иммунологическую характеристику группы пациентов с сочетанием болезни Шегрена (БШ) и ССД и диагностированными онкогематологическими заболеваниями; охарактеризовать морфологические/иммуноморфологические варианты и течение неходжкинских лимфом (НХЛ), развивающихся при сочетании данных ревматических заболеваний (РЗ).

Материалы и методы. В 1998–2018 гг. в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» 13 пациентам (мужчины – 1, женщины – 12) с клинико-лабораторными проявлениями БШ (12) и ССД (13) диагностированы различные лимфопролиферативные нарушения. В 3 случаях наблюдался индуцированный вариант развития РЗ: 1 – диффузная быстро прогрессирующая форма ССД, 2 – БШ в сочетании с лимитированной формой ССД после химио- и лучевой терапии лимфомы Ходжкина (1), В-клеточной НХЛ (1) и CR молочной железы (1). Первые 2 случая исключены из анализа, так как развитие лимфом патогенетически не связано с РЗ. Из 11 пациентов с лимфопролиферативными нарушениями у 10 после длительного течения РЗ (от 5 до 24 лет, медиана – 9 лет) диагностированы НХЛ [MALT-лимфома околушных слюнных желез (ОУСЖ) – 7, диссеминированный вариант MALT-лимфом (DMALT-2) и DMALT-лимфома с трансформацией в диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) – 1]. РЗ дебютировали с феномена Рейно (ФР) у 64,5% и проявлений БШ у 45,5% пациентов в возрасте до 50 лет (медиана – 46 лет) у 80% лиц. Прогрессирование стоматологических проявлений БШ характеризовалось рецидивирующими паротитами у 36%, значительным увеличением ОУСЖ с массивной инфильтрацией малых слюнных желез (медиана 200 клеток в поле зрения) у 100%, тяжелой ксеростомией у 70% с развитием внеклеточных поражений и лимфаденопатии у 50% пациентов. Течение лимитированной формы ССД (склеродактилия/ФР – 90%) характеризовалось различными вариантами капилляроскопических нарушений с минимальными функциональными изменениями легких и незначительным прогрессированием изменений при длительном наблюдении (медиана – 22 года). Весь спектр специфических для ССД (антицентромерные антитела – 60%, АРНКП (антитела к рибнуклеопротеазе III) – 30%, Pm/Scl – 10%, за исключением антител к топоизомеразе I), а также для БШ аутоантител [анти-Ro/La – 70%, РФ (ревматоидный фактор) – 90%], выявлялся у пациентов с сочетанием данных РЗ.

Заключение. БШ часто сочетается с лимитированными формами ССД независимо от типа выявляемых аутоантител. Именно наличие БШ, но не лимитированной ССД является фактором высокого риска развития НХЛ в данной группе пациентов. Сочетание БШ с лимитированной формой ССД наблюдается преимущественно у женщин (9:1) и характеризуется неуклонным прогрессированием БШ с медленным и мягким течением лимитированной формы ССД на протяжении всего периода наблюдения. В-клеточные НХЛ развиваются после длительного (от 5 до 24 лет, медиана – 9 лет) течения РЗ и диагностируются в возрасте от 50 до 60 лет (медиана – 59) у 70% пациентов. Развитие тяжелых стоматологических проявлений и высокая иммунологическая активность БШ способствуют развитию локализованных MALT-лимфом (70%) и DMALT-лимфом (30%) с первичным поражением слюнных желез и трансформацией в ДВККЛ при несвоевременной их диагностике. Оптимальным методом профилактики развития НХЛ в данной группе пациентов считаются ранняя диагностика БШ/ССД у пациентов, дебютирующих с ФР и клинических проявлений БШ, назначение антилимфолиферативной, анти-В-клеточной терапии на ранних стадиях РЗ. Учитывая возможность трансформации локализованных НХЛ ОУСЖ в ДВККЛ, с целью ранней диагностики необходимо проводить малоинвазивные хирургические биопсии значительно увеличенных ОУСЖ до назначения глюкокортикоидов. Выявление положительной В-клеточной клональности и лимфоэпителиального поражения в ткани ОУСЖ по данным биопсии считается предиктором развития MALT-лимфомы при динамическом наблюдении. Локализованные MALT-лимфомы ОУСЖ и DMALT-лимфомы при сочетании БШ и лимитированной формы ССД хорошо отвечают на терапию в отличие от MALT-лимфом, трансформированных в ДВККЛ.

Ключевые слова: болезнь Шегрена, системная склеродермия, неходжкинские лимфомы, MALT-лимфомы, диффузные В-клеточные крупноклеточные лимфомы.

Для цитирования: Васильев В.И., Чальцев Б.Д., Городецкий В.Р. и др. Взаимосвязь болезни Шегрена, склеродермии и злокачественных онкогематологических заболеваний. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 126–136. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200443

The relationship between Sjogren's syndrome, systemic sclerosis and lymphoproliferative diseases

V.I. Vasil'ev¹, B.D. Chal'tsev², V.R. Gorodetskii², S.G. Pal'shina², N.S. Shornikova², L.P. Anan'eva², I.V. Gaiduk³, N.V. Kokosadze⁴, N.A. Probatova⁴, A.I. Pavlovskaya⁴, E.B. Rodionova⁵, T.N. Safonova⁶, A.A. Balabina⁷

¹Clinic MEDSI, Moscow, Russia;²Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;³Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;⁴Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;⁵Treatment Center, Moscow, Russia;⁶Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;⁷Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Despite the large number of studies devoted to the study of systemic sclerosis (SSc), the high risk of developing lymphomas in this disease, the relationship of their development with certain subtypes of SSc and specific SSc-associated autoantibodies is still debated in the literature.

Aim. To study demographic, clinical, laboratory and immunological characteristics of patients with a combination of primary Sjogren's syndrome (pSS) and SSc and diagnosed lymphoproliferative diseases (LPDs); to characterize morphological/immunomorphological variants and course of non-Hodgkin's lymphomas (NHL), developing in patients with these rheumatic diseases (RDs).

Materials and methods. In 1998–2018 at the Nasonova Research Institute of Rheumatology, 13 patients with clinical and laboratory manifestations of pSS (12) and SSc (13) were diagnosed with various lymphoproliferative diseases (LPDs). In 3 cases, an induced RD was observed: 1 case of a diffuse, rapidly progressive form of SSc, 2 cases of pSS in combination with a limited form of SSc after chemotherapy and radiation therapy of Hodgkin's lymphoma (1), B-cell NHL (1) and CR of the breast (1) respectively. The first 2 cases were excluded from the analysis, since the development of lymphomas is not pathogenetically associated with RD.

Results. Of 11 patients with LPDs, 10 after a long course of RDs were diagnosed with NHL [MALT lymphoma of the parotid salivary glands – 7, disseminated MALT lymphoma – 2, disseminated MALT lymphoma with transformation into diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) – 1]. RDs debuted with Raynaud's phenomenon (RP) in 64.5% and pSS manifestations in 45.5% of patients. Stomatological manifestations of pSS were characterized by recurrent parotitis in 36%, significant parotid gland enlargement with massive infiltration of labial salivary glands (focus score >4) in 100%, severe xerostomia in 70%, extraglandular manifestations and lymphadenopathy in 50% of patients. The course of the SSc was characterized by mild RP with various types of capillaroscopic changes and mild lung changes and non-significant progression during long-term follow-up (median – 22 years). The entire spectrum of SSc specific antibodies (anticentromere antibodies – 60%, antibodies to ribonucleoprotease III – 30%, Pm/Scl – 10%), excepting antibodies to topoisomerase I, as well as pSS specific autoantibodies (antiRo/La – 70%, RF (rheumatoid factor) – 90%), were detected in patients with a combination of these RDs.

Conclusion. pSS is often combined with a limited form of SSc regardless of the type of autoantibodies detected. The presence of pSS, rather than SSc, is a high-risk factor for the development of NHL in this group of patients. The patients with pSS and SSc are characterized by a steady progression of pSS with a slow and mild course of SSc throughout the observation period. The development of severe stomatological manifestations and high immunological activity of pSS contribute to the development of localized MALT lymphomas (70%) and disseminated MALT lymphomas (30%) with primary lesions of the salivary glands and transformation into DLBCL in case of their late diagnosis. The optimal method for preventing the development of NHL in this group of patients is the early diagnosis of pSS, the appointment of alkylating cytotoxic agents and/or anti-B-cell therapy in the early stages of pSS. Given the possibility of transformation of localized NHL into DLBCL, for early diagnosis, minimally invasive surgical biopsies of significantly enlarged parotid salivary glands should be performed before glucocorticoids are prescribed. Detection of positive B-cell clonality and lymphoepithelial lesions in the parotid salivary gland is considered a predictor of MALT lymphoma development during follow-up. Localized and disseminated MALT lymphomas in patients with pSS and SSc respond well to therapy, in contrast to MALT lymphomas transformed into DLBCL.

Keywords: primary Sjogren's syndrome, systemic sclerosis, non-Hodgkin's lymphomas, MALT lymphomas, diffuse large B-cell lymphomas.

For citation: Vasil'ev V.I., Chal'tsev B.D., Gorodetskii V.R., et al. The relationship between Sjogren's syndrome, systemic sclerosis and lymphoproliferative diseases. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (12): 126–136. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200443

АЗ – аутоиммунные заболевания
АНФ – антинуклеарный фактор
АРНКП – антитела к рибонуклеопротеазе
АРНКП III – антитела к рибонуклеопротеазе III
АТА (Scl-70) – аутоантитела к топоизомеразе I
АЦА – антицентромерные антитела
БШ – болезнь Шегрена
ГК – глюкокортикоиды
ДВККЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома
л/у – лимфатический узел
ЛПЗ – лимфопролиферативные заболевания
ЛПН – лимфопролиферативные нарушения
ЛХ – лимфома Ходжкина
ЛЭП – лимфоэпителиальное поражение
МСЖ – малая слюнная железа
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НХЛ – неходжкинская лимфома
ОУСЖ – околоушные слюнные железы

ПР – полная ремиссия
ПХТ – полихимиотерапия
РА – ревматоидный артрит
РЗ – ревматические заболевания
РТМ – ритуксимаб
РФ – ревматоидный фактор
СКВ – системная красная волчанка
ССД – системная склеродермия
СШ – синдром Шегрена
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФР – феномен Рейно
DMALT – диссеминированный вариант экстра nodальной MALT-лимфомы
Ig – иммуноглобулин
MALT – лимфома, связанная с лимфоидной тканью слизистых оболочек
RNP – рибонуклеопротеин

Введение

В последние два десятилетия многочисленные исследования различных аутоиммунных заболеваний (АЗ) установили их взаимосвязь со злокачественными онкогематологическими неоплазиями. Несколько работ с высоким уровнем доказательности обнаружили строгую взаимосвязь между злокачественными неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и болезнью Шегрена (БШ), системной красной волчанкой

(СКВ), ревматоидным артритом (РА), аутоиммунным тиреоидитом и гемолитической анемией [1–4]. С помощью мета-анализа популяционных когортных исследований в группе пациентов с системной склеродермией (ССД) обнаружена повышенная частота развития солидных опухолей и гематологических малигнизаций по сравнению с общей популяцией населения [5, 6].

Последующие работы подтвердили высокую частоту развития альвеолярно-клеточной карциномы легких, рака

груды и опухолей пищевода [7, 8] при ССД, но повышенной частоты гематологических малигнизаций по сравнению с общей популяцией не выявлено [7, 9, 10]. У пациентов с БШ, ССД и РА описаны разнообразные субтипы заболеваний, которые могут протекать как самостоятельные нозологические единицы, как сочетание 2 и более заболеваний либо как перекрестные синдромы, что и формирует такое понятие, как «полиаутоиммунность» [11] при ревматических заболеваниях (РЗ). В отечественной литературе широко используются термины БШ (первичный синдром Шегрена – СШ в англоязычной литературе) и СШ (вторичный СШ в англоязычной литературе), который устанавливается при обнаружении стоматологических, офтальмологических признаков при четко классифицируемых АЗ, но отсутствии специфических для БШ аутоантител. Основным отличием полиаутоиммунного состояния от перекрестного синдрома является то, что в первом случае присутствует 2 или более доказанных АЗ, соответствующих классификационным критериям, тогда как во втором – признаки или симптомы нескольких АЗ, однако, согласно критериям, определить четкую нозологическую принадлежность не удастся. Эпидемиологические когортные исследования, как правило, сообщают лишь частоту специфических малигнизаций при АЗ без детального освещения субтипов и клинико-лабораторных проявлений РЗ и гематологических заболеваний. Сочетанные формы и перекрестные синдромы РЗ, как правило, не включаются в такие исследования.

В связи с высокой частотой развития НХЛ в настоящее время БШ рассматривается как аутоиммунное и лимфопролиферативное заболевание (ЛПЗ), сопровождающееся развитием лимфом в 10–25% случаях, из которых преимущественно встречаются экстранодальные MALT-лимфомы

слонных/слезных желез, а также желудка, легких и диффузные В-клеточные крупноклеточные лимфомы (ДВККЛ) [1, 3, 12, 13]. Следует отметить, что риск развития MALT-лимфом околушных желез при БШ в 1 тыс. раз выше, чем в общей популяции [9]. ССД – заболевание соединительной ткани, характеризующееся прогрессирующими фиброзными изменениями кожи, внутренних органов, выраженными сосудистыми нарушениями и дисфункцией клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Существующие классификационные критерии заболевания позволяют диагностировать как диффузные, так и лимитированные формы ССД [14, 15].

После первого описания СШ у 3 пациентов с ССД [16] и ранних исследований взаимосвязи этих двух АЗ установлено, что различные клинические проявления, характерные для СШ, могут фиксироваться у 11–84% пациентов с ССД [17], однако частота диагностики СШ при ССД колеблется от 12 до 30%, а наиболее часто СШ диагностируется при лимитированной форме ССД с антицентромерными антителами (АЦА) [17–19]. Начиная с первого описания АЦА у пациентов с ССД [20], большинство исследователей относят их к «болезнь-специфическим» аутоантителам и связывают их наличие с лимитированной формой заболевания [18, 19, 21–23], однако последующее изучение этих аутоантител выявило их встречаемость при БШ, первичном билиарном циррозе, РА, СКВ, изолированном феномене Рейно (ФР), дигитальной гангрене и некоторых опухолях [24, 25]. АЦА определяются у 3,5–27% пациентов с БШ без каких-либо признаков ССД как единственный вариант аутоантител при этом заболевании, так и в комбинации с другими антиядерными антителами (антиRo/SS-A, антиLa/SS-B), ревматоидным фактором (РФ) и прочими антителами [19, 20, 25–27]. При РЗ серопозитивность по тому или иному типу аутоантител нередко связана с определенными клиническими проявлениями, течением и последующим прогнозом заболевания [11, 22, 24]. Существующая в клинической практике концепция о том, что обнаружение АЦА позволяет предположить ССД без наличия других классификационных критериев заболевания, приводит к ошибкам в постановке диагноза. Некоторые описанные случаи НХЛ при ССД в последующем пересмотрены и классифицированы как НХЛ при БШ с АЦА [26]. Принятые американско-европейские классификационные критерии БШ с включением в качестве серологического признака только антиRo/SS-A-антител не позволяют диагностировать заболевание на ранней стадии, поэтому нуждаются в будущем пересмотре. Многие исследователи рассматривают БШ, ассоциированную с АЦА, как определенный субтип заболевания [25, 27], тогда как другие предлагают объединить группу БШ с АЦА, а также группу ССД с АЦА и СШ в определенную нозологическую единицу под названием «overlap-синдром АЦА-позитивной лимитированной ССД с СШ», характеризующую доброкачественным течением ССД и более частым развитием НХЛ [26]. В настоящем исследовании представлен накопленный опыт диагностики НХЛ при РЗ в лаборатории интенсивной терапии РЗ ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», который позволит осветить некоторые спорные вопросы взаимосвязи ССД, БШ, СШ и НХЛ.

Сведения об авторах:

Васильев Владимир Иванович – д.м.н., проф. Клиники МЕДСИ. ORCID: 0000-0002-1425-8622

Городецкий Вадим Романович – к.м.н., гематолог, вед. науч. сотр. лаб. методов интенсивной терапии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-8428-1281

Пальшина Светлана Геннадьевна – к.м.н., науч. сотр. лаб. интенсивной терапии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0003-3389-7064

Шорникова Наталья Сергеевна – к.м.н., зав. 3-м ревматологическим отделением ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Ананьева Лидия Петровна – д.м.н., проф., рук. лаб. микроциркуляции и воспаления ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-3248-6426

Гайдук Игорь Викторович – к.м.н., доц. каф. хирургии полости рта ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Кокосадзе Наталья Валерьевна – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина»

Пробатова Наталья Александровна – д.м.н., проф., вед. науч. сотр. отд. патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0002-3056-7062

Павловская Алевтина Ивановна – к.м.н., вед. науч. сотр. отд. патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». ORCID: 0000-0003-0553-6122

Родионова Екатерина Борисовна – к.м.н. зав. стоматологическим отделением ООО «Лечебный центр»

Сафонова Татьяна Николаевна – к.м.н., вед. науч. сотр. отд. педиатрической офтальмологии и офтальмофармакологии ФГБНУ НИИГБ. ORCID: 0000-0020-4601-0904

Балабина Анна Александровна – ассистент каф. челюстно-лицевой хирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Контактная информация:

Чальцев Богдан Дмитриевич – аспирант ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(906)074-48-25; e-mail: bodya92@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-4188-3578

Материалы и методы

За период с 1998 по 2018 г. в лаборатории интенсивной терапии РЗ ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» у 13 пациентов (женщины – 12, мужчины – 1) с клинико-лабораторными проявлениями диффузной (1 случай) и лимитированной формы ССД в сочетании с БШ (12 случаев) при стационарном обследовании диагностированы различные ЛПЗ. Лимфомы классифицировались на основании классификации опухолей гематопэтической и лимфоидной ткани Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [28]. Диагноз ССД устанавливался на основании критериев, предложенных E. LeRoу и соавт., а также совместных американо-европейских критериев 2013 г. [14, 15].

Для диагностики БШ использовались отечественные [29] и американо-европейские критерии 2016 г. [30]. У 3 пациентов отмечен дебют с онкогематологических малигнизаций в анамнезе: лимфома Ходжкина (ЛХ), НХЛ и СР молочной железы по одному случаю. После полихимиотерапии (ПХТ) и лучевой терапии у них развились клинические проявления острой быстропрогрессирующей диффузной формы ССД (1 случай) и лимитированной формы ССД в сочетании с БШ (2 случая). Два случая развития РЗ спустя 16 и 4 года после лечения лимфом исключены из анализа, так как патогенетически развитие лимфом не связано с РЗ, тогда как случай развития ССД в сочетании с БШ на фоне терапии СР молочной железы и последующей диагностикой MALT-лимфомы околоушной слюнной железы (ОУСЖ) через 5 лет включен в наше исследование. Приводим краткие наблюдения исключенных случаев лимфом у пациентов с ССД, не анализируемых подробно в данной статье.

Пациентке Р. в 15 лет диагностирована ЛХ на основании морфологического исследования надключичного лимфатического узла (л/у) и л/у средостения. Проведены комбинированная ПХТ и лучевая терапия. Через 2 года достигнута полная ремиссия (ПР). В возрасте 31 года возникли трехфазный ФР, далее отек кистей и лица, прогрессирующее уплотнение кожи кистей, предплечий, лица, диффузная гиперпигментация кожи, проксимальная мышечная слабость.

В стационаре ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» диагностирована ССД остро прогрессирующего течения. Блоки препаратов л/у от 2000 г. пересмотрены, морфологически и иммуногистохимически подтвержден диагноз ЛХ, смешанно-клеточный вариант с переходом в нодулярный склероз. У пациентки Г. в возрасте 56 лет стойкий отек кистей, затем отек лица, профузные поты, увеличение шейных л/у, при ларингоскопии выявлено кровоточащее образование в носоглотке размером 2×1,5 см, пункционная биопсия л/у – гиперплазия лимфоидных элементов с преобладанием зрелых форм. По морфологическим исследованиям образования носоглотки и трепанобиопсии костного мозга – экстранодальная диффузная В-клеточная мелкоклеточная лимфома с поражением носоглотки и костного мозга. Проведена ПХТ курсами СНОР (6) и 3 курса лучевой терапии и далее поддерживающая терапия ритуксимабом (РТМ). Через год терапии установлена клиническая ремиссия. В динамике исследование методом позитронно-эмиссионной томографии, трепанобиопсия костного мозга, повторная биопсия носоглотки, констатирована ПР, терапия РТМ прекращена. Через 2 года сухость рта, рези в глазах – связывала с лучевой терапией. Далее трехфазный ФР верхних, нижних конечностей и кончика носа, рецидивирующие паротиты, правосторонняя нейропатия 2-й ветви тройничного нерва. Затем нарастание проявлений ФР, выраженная слабость, потеря 14 кг массы тела, артрал-

гии, в крови стала выявляться моноклональная секреция Gk, антинуклеарный фактор (АНФ), антиRNP70-антитела, АЦА, антитела к кардиолипину (аКЛ), Назначен преднизолон 10 мг с некоторым улучшением.

При обследовании в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» диагностирована БШ с поражением слюнных желез, глаз в сочетании с лимитированной формой ССД. При пересмотре блоков гистологических препаратов образования носоглотки и трепанобиопсии костного мозга от 2009 г.: иммунофенотип CD20+, CD79a+, bcl2+, CD5-, CD10-, CD23-, Ki-67 – 50%; морфология и иммуноморфология препаратов лимфоузла, носоглотки и трепанобиоптата костного мозга характерна для генерализованной лимфомы маргинальной зоны с поражением лимфоузлов с экстранодальной лимфомой носоглотки MALT-типа с поражением костного мозга (DMALT) и высокой пролиферативной активностью. Учитывая, что диагностика и лечение лимфом в 2 приведенных случаях за долгие годы предшествовали развитию РЗ, они не будут далее анализироваться в исследовании.

Одиннадцати пациентам (женщины – 10, мужчины – 1) в возрасте от 48 до 74 лет (медиана 59 лет) на основании проведенных биопсий значительно увеличенных ОУСЖ/ПНЧСЖ (поднижнечелюстная слюнная железа), слезных желез, периферических л/у, желудка и трепанобиопсий костного мозга с последующими гистологическими, иммуногистохимическими и молекулярными исследованиями, согласно классификационным критериям ВОЗ, диагностированы лимфопрлиферативные нарушения – ЛПН (НХЛ – 10 случаев, лимфоэпителиальные поражения – ЛЭП с положительной В-клеточной клональностью). Пациенты полностью удовлетворяли критериям как БШ, так и лимитированной формы ССД. Таким образом, имелось сочетание двух АЗ, но не перекрестный синдром. Пациентам проводилось полное стоматологическое (сиалометрия, сиалогграфия, ультразвуковое исследование – УЗИ слюнных желез, биопсия малых слюнных желез – МСЖ)/ОУСЖ, офтальмологическое – стимулированный тест Ширмера, проба Норна, окраска эпителия конъюнктивы и роговицы витальными красителями с последующим осмотром в щелевой лампе, УЗИ орбит, онкогематологическое – УЗИ л/у, компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томография головы, грудной клетки, брюшной полости, в некоторых случаях использовалась позитронно-эмиссионная томография, иммунохимическое исследование крови и мочи для выявления моноклональной секреции, трепанобиопсия костного мозга, определение В-клеточной клональности в биоптатах тканей, гистологическое/иммуногистохимическое исследование биоптатов для верификации характера ЛПЗ согласно методикам, описанным нами ранее [13, 31]. Использовались общепринятые ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» клинические, рентгенорадиологические, функциональные и лабораторные обследования пациентов. Непрямая реакция иммунофлюоресценции на НЕР-2-клетках, иммуноферментный анализ и иммуноблот применялись для верификации полного спектра аутоантител в сыворотке крови пациентов.

Результаты

В нашем исследовании ЛПН выявлены у 11 пациентов (женщины – 10, мужчины – 1). НХЛ диагностированы у 10 человек (DMALT-2, MALT-лимфома ОУСЖ – 7, DMALT с трансформацией в ДВККЛ с поражением ОУСЖ, желудка, л/у, селезенки и костного мозга – 1) и ЛЭП с формирова-

Таблица 1. Лечение пациентов до постановки диагноза НХЛ в группе пациентов С. Baldini и соавт., а также в группе пациентов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Препараты	ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (n=11)	С. Baldini и соавт. (n=46)
Блокаторы кальциевых каналов	1 (9%)	15 (37%)
ГК	7 (64%)	19 (46%)
Плаквенил	2 (18%)	16 (39%)
Метотрексат	2 (18%)	–
НПВП	2 (18%)	2 (4,9%)
Антибиотики	2 (18%)	–
Плазмаферез	1 (9%)	–
Пульс-терапия (ГК + циклофосфан)	1 (9%)	–

Таблица 2. Демографическая характеристика пациентов (n=11, женщины – 10, мужчины – 1)

Параметр	ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (жен. – 10, муж. – 1)	С. Baldini и соавт. (жен. – 41)
Возраст начала РЗ	42,2±9 (46)*	45±13
Длительность течения РЗ до диагностики НХЛ	11,1±5,7 (9)*	13,6±9,4
Длительность увеличения ОУСЖ до биопсии	3,7±3,4 (2)*	–
Возраст в период диагностики ЛППН	58±8 (59)*	59±12
Длительность наблюдения после диагностики НХЛ	8,4±4,3 (8)*	–
Длительность наблюдения в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»	19,2±7,6 (22)*	6±5
Постменопаузальный статус	8/10 (80%)	32 (78%)

*Медиана.

нием MALT-ткани с положительной В-клеточной клональностью у 1 пациента. Следует отметить, что при первой биопсии ОУСЖ (10), л/у (3), слезной железы (1) и субтотальной резекции ОУСЖ (1) диагноз НХЛ поставлен 9 пациентам, тогда как ЛЭП с формированием MALT-ткани с положительной В-клеточной клональностью в ОУСЖ диагностирован у 2 пациентов. У одной больной с увеличением ОУСЖ и ранее диагностированным по биопсии ЛЭП спустя 3 года терапии малыми дозами глюкокортикоидов (ГК) и метотрексата при выполнении повторной биопсии увеличенной ОУСЖ диагностирована MALT-лимфома. В итальянской группе пациентов НХЛ диагностированы в 6 (14,6%) случаях из 41. Учитывая то, что в своем исследовании мы будем останавливаться на целесообразности выделения такой нозологической формы, как «overlap-синдром АЦА-позитивной лимитированной ССД с СШ», описанной С. Baldini и соавт. в 2013 г., сравним демографические, клинико-лабораторные показатели больных в итальянском сообщении с группой пациентов с БШ, лимитированной формой ССД и развитием НХЛ, наблюдаемой в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», для лучшего восприятия материала. Терапия до диагностики РЗ и НХЛ в группах пациентов представлена в **табл. 1**.

В нашей группе длительно метотрексат и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) получал пациент с РА, которому в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» впоследствии диагностирован РА в сочетании с БШ и перекрестным синдромом в виде склеродермоподобных изменений и признаков миозита, а также развитием MALT-лимфомы ОУСЖ. Комбинированную пульс-терапию ГК и циклофосфамидом получила пациентка с диагнозом БШ и криоглобулинемического васкулита с

последующим через 3 года развитием лимитированной формы ССД, через 10 лет развитие DMALT, а через 13 – ДВККЛ. Длительную терапию малыми дозами ГК и метотрексатом также получала пациентка с диагностированным впоследствии по биопсии ОУСЖ ЛЭП с положительной В-клеточной клональностью. Также в нашем исследовании пациентам с рецидивами паротита проводилось лечение короткими курсами антибиотиков до верификации диагноза БШ. Основными препаратами, назначаемыми пациентам до постановки диагноза в сравниваемых группах, стали ГК, плаквенил и НПВП. Блокаторы кальциевых каналов использовались у незначительного числа лиц (9–37%), что говорит о мягком течении ФР в 2 группах пациентов.

В **табл. 2** представлены основные демографические характеристики пациентов. Демографическая картина в 2 исследованиях сходна. Отмечено превалирование женщин с дебютом РЗ до 50 лет у 80% (медиана – 46) и диагнозом НХЛ в возрасте от 50 до 60 лет у 70% пациентов (медиана – 59) после длительного течения РЗ (4–23 года, медиана – 9), средний возраст в период диагностики НХЛ составил (58±8). До 50 лет НХЛ диагностированы у 2 (20%) пациентов, до 60 лет – у 5 (50%), до 70 лет – у 2 (20%) и свыше 70 лет – у одной (10%) пациентки. Длительность наблюдения пациентов с РЗ в ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» до 10 лет имела у 4 пациентов и свыше 10 лет – у 7 (19,2±7,6, медиана – 22). После диагностики НХЛ средняя длительность наблюдения составила 8,4±4,3 (медиана – 8,0) года с летальным исходом в одном случае, остальные пациенты живы и продолжают наблюдаться. ПР НХЛ отмечена у 9 пациентов, включая молекулярную ремиссию у 5, на фоне монотерапии РТМ или комбинированной терапии РТМ и циклофосфаном. Дебют РЗ с ФР в нашей группе наблю-

Таблица 3. Клинические проявления у пациентов с БШ и ССД до диагностики НХЛ

	ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», (n=11, %)	С. Baldini и соавт. (n=46, %)
Классификационные критерии AEGG ССД	10 (91%)	23 (61%)
ФР	10 (91%)	29 (72,5%)
Ранний активный тип ССД по капилляроскопии	2 (18%)	40
Ранний неактивный тип ССД по капилляроскопии	5 (45,5%)	15
Поздний тип ССД	3 (27%)	30
Склеродактилия	10 (91%)	51
Амимия	11 (100%)	–
Остеолиз/кальцинаты	2/2 (18/18%)	–/2,4
Телеангиоэктазии/рубчики	2/2 (18%)	43/12
Гиперпигментация кожи/миозит	1/1 (9/9%)	7/–
Поражение пищевода/сердца	1/1 (9%)	53/10
Фиброзные и интерстициальные изменения легких/легочная гипертензия	5/1 (45/9%)	14/5
Интерстициальные/буллезные поражения легких	2/3 (18/27%)	–
Артриты/артралгии	2/4 (18/36%)	46
Периферическая/внутригрудная лимфаденопатия	5/5 (45/45%)	–
Увеличение ОУСЖ/ПНЧСЖ/слезных желез	11/3/1 (100/27/9%)	32
Рецидивирующий паротит	4 (36%)	32
Ксеростомия 3-й степени (сиалометрия менее 0,5 мл)	8/3 (73/27%)	97
Поздняя/выраженная стадия паренхиматозного паротита	8/3 (73/27%)	–
Сочетание с сиалодохитом	3 (27%)	–
Фокусы лимфоидной инфильтрации в биоптатах МСЖ	11 (100%)	–
Стимулированный тест Ширмера (менее 5 мм/5 мин)	11 (100%)	100
Проба Норна (менее 5 с)	8 (73%)	–
Эпителиопатия конъюнктивы и роговицы/нитчатый кератит	6/3 (55/27%)	–
Сухой кератоконъюнктивит/конъюнктивит	6/5 (55/45%)	–
Затруднение при проглатывании сухой пищи	7 (64%)	53
Криоглобулинемическая/гипергаммаглобулинемическая пурпура	2/1 (18/9%)	15
Выпотной плеврит/перикардит	1/1 (9/9%)	–
Полинейропатия/интерстициальный нефрит	1/1 (9%)	2,4
Лимфома	10/11 (91%)	14,6

дался у 7 (64,5%) пациентов, с других клинических проявлений – у 5 (45,5%): артрит мелких суставов – 2 (18%), рецидивирующий паротит, пурпура и ксеростомия по 1 (9%) случаю. Клинические проявления БШ и ССД в 2 группах пациентов, развивших НХЛ, представлены в **табл. 3**.

Классификационным критериям AEGG ССД соответствовали 91% пациентов в нашей группе, и только 61% в итальянской. Как видно из **табл. 3**, пациенты имели клинические проявления, характерные для двух заболеваний. Лимитированный вариант ССД проявлялся наличием склеродактилии, синдрома Рейно у 10 пациентов, данные признаки отсутствовали только в одном случае, в котором пациент имел сочетание БШ, эрозивного РФ-позитивного, аМЦВ-позитивного РА и перекрестный синдром со склеродермоподобными изменениями, электромиографически подтвержденным миозитом и наличием АНФ, антиRo/SS-A-антител, РМ-Scl-100-антител, РМ-Scl-70-антител. Поражения легких минимальны с легкой/средней тяжести степенью (4/1) функциональными нарушениями, и только в одном случае наблюдалась легочная гипертензия. Склеродермические проявления в анализируемых группах сходны, за исключением более

частого обнаружения склеродактилии, фиброзных изменений легких в нашей группе и поражений пищевода в итальянской.

Следует отметить, что при анализе 6 НХЛ в итальянской группе пациентов частота первых двух клинических проявлений повышалась до 71 и 30% соответственно. Затруднение при проглатывании сухой пищи связано с тяжелой ксеростомией в нашей группе пациентов, рентгенорадиологическое исследование диагностировало склеродермическое поражение пищевода только в одном случае, тогда как в итальянской группе нарушение при проглатывании сухой пищи априори расценивалось как поражение пищевода при ССД. Вовлечение пищевода у пациентов с НХЛ в нашей группе достигало 71% и связано с тяжелой ксеростомией и массивным увеличением ОУСЖ, рентгенорадиологически поражение пищевода не подтверждалось. В нашем исследовании все пациенты имели массивное увеличение ОУСЖ, тяжелую функциональную недостаточность (у 7 из 11 пациентов отсутствовало выделение слюны из больших слюнных желез) с массивной лимфоидной инфильтрацией при биопсии МСЖ (инфильтрация от 3 до 20 фокусов, вплоть до диффузной ин-

Таблица 4. Лабораторные проявления у пациентов с ЛПН

Показатель	ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» (n=11, %)	С. Baldini и соавт. (n=46, %)
Гемоглобин <100 г/л	2 (18%)	–
Лейкоциты <4×10 ⁹	4 (36%)	20
Тромбоциты <100 000	9 (9%)	–
СОЭ	4 (36%)	14
Гиперпротеинемия >85 г/л	3 (27%)	–
Гипергаммаглобулинемия >20	6 (55%)	20
С-реактивный белок >2N	4 (36%)	–
Криоглобулинемия 4+ (СМК-1, ПК-3)	4 (36%)	15
АНФ>1/640	11 (100%)	100
АЦА>4N	7 (65%)	100
АРНКП III	3 (27%)	–
PM+PM-Scl-70+Scl-100	1 (9%)	–
Антитела только к SS-A/Ro	3 (27%)	22
Антитела к SS-A/Ro+SS-B/La	4 (36%)	7
АМА-2-антитела	2 (18%)	5
РФ>4N	10 (91%)	42
IgG > 235МЕ/мл	6 (55%)	–
IgA >250МЕ/мл	5 (45%)	–
IgM >405МЕ/мл	4 (36%)	–
Иммунодефицит IgA/моноклональный IgMк в сыворотке	1/1 (9/9%)	–
Компонент комплемента С4<0,1г/л	6 (55%)	14
Низкие CD19+ клетки в крови от 2–6%	10 (91%)	–
Пролиферативный индекс Ki-67 5–15%	9 (81%)	–
Пролиферативный индекс Ki-67>40%	1 (9%)	–

филтрации, замещающей паренхиму железы, до 70–80%), однако ЛЭП в биоптатах МСЖ, в отличие от биоптатов ОУСЖ, не выявлялись ни в одном случае. У 1/3 пациентов имелся рецидивирующий паротит.

Офтальмологические проявления БШ, несмотря на выраженные функциональные нарушения, не столь значительны, дистрофия эпителия роговицы и нитчатый кератит присутствовали только у 3 пациентов. Такие системные проявления, как артралгии, артрит, пурпура, полинейропатия, выпотной серозит и интерстициальный нефрит наблюдались у единичных пациентов. Разграничить поражение легких при ССД и БШ – трудная задача, однако интерстициальные поражения с буллезными изменениями и развитием тяжелой облитерирующей пневмонии в одном случае (проведено 3 торакоскопических биопсии для исключения CR легкого) мы отнесли к проявлениям БШ, а не ССД. Интерстициальное поражение с фиброзными изменениями в нижних и средних долях легких мы связывали с ССД, хотя это разделение может быть условным. Клинические проявления, характерные для БШ, сходны, за исключением увеличения ОУСЖ, периферической/внутригрудной лимфаденопатии и иммуноморфологических характеристик НХЛ. При анализе 6 НХЛ в итальянском исследовании увеличение ОУСЖ наблюдалось у 86%, частота рецидивирующих паротитов достигала 71%, но частота увеличения л/у, спектр ЛПЗ, морфологическая/иммуноморфологическая характеристика НХЛ не представлены. Лабораторная характеристика обеих групп пациентов представлена в табл. 4.

Как видно из табл. 4, пациенты имели иммунологические маркеры как ССД (АНФ – 11, АЦА – 7, антитела к рибнук-

леопротеазе – АРНКП – 3, PM-Scl – 1), так и БШ (АНФ – 11, Ro/La-позитивность – 7, РФ – 10, АЦА – 7). Гипергаммаглобулинемия с повышенными уровнями поликлональных иммуноглобулинов (Ig) и снижением С4-компонента комплемента выявлена у 55% больных. АНФ центрального свечения обнаружен у 6 пациентов, крапчатого – у 3, гомогенного и крапчатого – у 1, крапчатого и цитоплазматического – у 1. Обращает на себя внимание низкий уровень CD19+ клеток в периферической крови, несмотря на высокую иммунологическую активность, что может указывать на накопление их в ОУСЖ при НХЛ, в то же время в одном случае, несмотря на положительную В-клеточную клональность в биоптате ОУСЖ, морфологически подтвердить развитие MALT-лимфомы не удалось. Секретирующий характер НХЛ наблюдался в одном случае. Трансформация в ДВККЛ подтверждена в одном случае, и только у этой пациентки выявлялись высокие уровни лактатдегидрогеназы, развитие иммунодефицита поликлонального IgA и высокая пролиферативная активность в биоптатах л/у, ОУСЖ и желудка с индексом пролиферации Ki-67 от 40 до 70%. В остальных случаях MALT-лимфомой наблюдался низкий уровень пролиферативной активности от 5–15% при определении Ki-67, повышения уровней лактатдегидрогеназы не отмечено.

Сравнительный анализ аутоантител в 2 анализируемых группах показывает, что у пациентов нашей когорты присутствовали все специфичные для ССД аутоантитела, за исключением аутоантител к топоизомеразе I (АТА), тогда как формирование итальянской группы пациентов базировалось только на наличии АЦА. Наряду с аутоантителами склероз-

дермического спектра все пациенты имели аутоантитела, характерные для БШ (антиRo/La – 65%, высокие цифры РФ – 91%), а также у 1/2 пациентов определялись высокие уровни поликлональных Ig и низкие уровни С4-компонента комплемента. Для обеих анализируемых групп характерна медленно прогрессирующая с незначительным количеством системных проявлений лимитированная форма ССД, тогда как высокая иммунологическая активность с быстрым прогрессированием в основном стоматологических проявлений заболевания, массивной лимфоидной инфильтрацией слюнных желез и последующим развитием ЛПЗ наблюдались в нашей когорте. У 91% пациентов со значительным увеличением ОУСЖ в нашем исследовании диагностированы MALT- и DMALT-лимфомы по сравнению с 14,6% пациентов в итальянском, в котором анализировались АЦА-позитивные случаи БШ и лимитированной формы ССД, что предполагает связь развития НХЛ с прогрессированием БШ, а не наличием ССД или АЦА.

Дебют заболеваний с ФР и медленное прогрессирование системных проявлений затрудняют диагностику и назначение адекватной терапии на ранних стадиях как БШ, так и ССД. Только 2 случая РЗ диагностированы в поликлиниках, тогда как остальные случаи как РЗ, так и НХЛ диагностировались в специализированных стационарах на поздних стадиях БШ. Врачи первичного звена недостаточно подготовлены к проведению дифференциальной диагностики ФР, ксеростомии, ксерофтальмии и рецидивирующих паротитов, а следовательно, отсутствует патогенетическая терапия БШ, что приводит к одновременной постановке диагноза как НХЛ, так и РЗ у 80% пациентов в случаях развития лимфаденопатии, значительного увеличения больших слюнных желез или внежелезистых системных проявлений заболевания. Пациенты с БШ в сочетании с лимитированной формой ССД имели иммунологический профиль, характерный как для БШ (АНФ, антиRo/La – 70%, АЦА – 70%, РФ – 91%), так и для ССД (АНФ, АЦА – 70%, АРНКП – 30%, Pm/Scl – 10%).

Обсуждение

Одним из основных научных направлений лаборатории интенсивной терапии РЗ ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой» является диагностика ЛПЗ при АЗ. В нашем центре с 2004 г., после разработки и внедрения в практику малоинвазивных хирургических процедур по диагностике экстранодальных НХЛ, накоплен наиболее значительный в мировой практике опыт по диагностике НХЛ больших слюнных желез при РЗ [31]. Настоящее исследование включает самое большое число пациентов с НХЛ, наблюдавшихся ранее с ССД в одном ревматологическом центре, которое опубликовано в литературе. Как правило, в зарубежных когортах пациентов с ССД описывалось не более 1–2 случаев развития НХЛ, а в отечественной когорте пациентов с ССД развитие гематологических малигнизаций ранее вовсе не описывалось [22], что предполагает отсутствие четкой взаимосвязи между ССД и этим типом гематологических опухолей [9]. В базах данных онкогематологических регистров у 8–10% пациентов описывают связь НХЛ с АЗ, при этом у 40% они ассоциированы с СШ, тогда как с ССД связаны лишь единичные случаи [9, 32, 33].

Первые описания диагностики НХЛ при ССД датированы 1967 г. [16]. К 2017 г. в мировой литературе описано только 130 случаев с миелоидными/лимфоидными неоплазиями при ССД, лимфоидные опухоли диагностированы в 66 случаях, среди которых большинство В-клеточных НХЛ, тогда как

БХ и Т-клеточные НХЛ диагностированы соответственно у 6 и 3 пациентов. Наиболее частым субтипом НХЛ значились ДВККЛ (9 случаев) и множественная миелома (14 случаев), но связи НХЛ с каким-либо субтипом ССД или определенными аутоантителами не обнаружено [34]. Наше исследование согласуется с общепринятой концепцией о том, что все типы НХЛ чаще диагностируются после длительного течения РЗ, тогда как РЗ развиваются после ПХТ и лучевой терапии БХ или солидных опухолей [32].

В отличие от БШ при ССД большое количество лимфом диагностируется одновременно с постановкой диагноза РЗ или в первые 5 лет течения заболевания, предполагая возможный паранеопластический механизм развития ССД в таких случаях [24, 32–34]. Некоторые исследователи, описывая НХЛ у отдельных пациентов с ограниченной формой ССД в последние 10 лет, предполагали, что наличие АЦА-позитивности – фактор риска развития НХЛ, однако во всех описанных случаях наблюдалось наличие также БШ [26, 27, 35]. Считают, что онкогематологические заболевания, диагностируемые до или во время постановки диагноза ССД, не должны рассматриваться как связанные с заболеванием из-за отсутствия патогенетических взаимосвязей [9, 10, 32–34]. Три случая лимфом (диффузная быстро прогрессирующая форма ССД – 1, БШ с лимитированной формой ССД – 2) развились спустя 15 лет, 4 года и одновременно с ПХТ и лучевой терапией при лечении ЛХ, DMALT-лимфомы и CR молочной железы.

Уже в первом описании НХЛ у пациентов с БШ мы отмечали наличие риска развития ДВККЛ при проведении лучевой терапии околушных желез при рецидивирующих паротитах при БШ [36]. До настоящего времени в реальной онкогематологической практике лучевая терапия наряду с субтотальной экстирпацией слюнных желез являются наиболее распространенными методами лечения индолентных MALT-лимфом слюнных желез, что приводит к большому количеству побочных проявлений и рецидивов НХЛ, особенно при наличии АЗ [37]. АЦА выявляются у 14–39% пациентов с ССД и 3–28% пациентов с БШ, тогда как при других заболеваниях и у здоровых лиц обнаруживаются крайне редко [18–20, 22, 24]. Анализируя большую когорту пациентов БШ с АЦА, мы выявили низкую частоту антиRo/La-антител, РФ, лейкопении, гипергаммаглобулинемии, повышенных цифр СОЭ и гипокплементемии в отличие от классической формы БШ, а также наличие у 55% пациентов синдрома Рейно, у 1/3 – АМА и повышенных уровней IgM [26]. Можно согласиться с точкой зрения многих авторов о том, что БШ с АЦА – это особый субтип заболевания, а не вариант лимитированной формы ССД с СШ [3, 18–20, 27, 35, 38], учитывая, что эти пациенты соответствуют классификационным критериям БШ, но не всегда ССД. Интересно отметить, что в группе АЦА-позитивных лиц с БШ также развивались экстранодальные MALT-лимфомы слюнных желез. Пациенты с БШ, позитивные по АЦА [25], случаи заболевания которых описаны нами ранее, очень схожи по клинико-лабораторным проявлениям с объединенной группой пациентов БШ с АЦА и АЦА-позитивной ССД с СШ из итальянского исследования [26]. У описанной в данной статье группы пациентов с сочетанием БШ и лимитированной формы ССД при сравнении с группой пациентов с БШ и АЦА, описанной в итальянском исследовании, а также нами ранее, имеется ряд существенных различий:

- 1) все пациенты удовлетворяли критериям постановки диагноза БШ и 91% – лимитированной формы ССД;

- 2) 1/3 пациентов имели другие специфические склеродермические аутоантитела, описываемые при ССД, но не только АЦА;
- 3) более 1/2 пациентов имели гипергаммаглобулинемию, высокие уровни поликлональных Ig, низкие уровни С4-компонента комплемента;
- 4) анти-Ro/La-антитела и РФ обнаруживались в высоких титрах соответственно у 63 и 91% пациентов наряду со склеродермическим профилем аутоантител (АЦА, АРНК-III, Pm/ScI);
- 5) поражение легких, периферическая и грудная лимфаденопатия присутствовали у 1/2 пациентов, тогда как значительное увеличение слюнных желез наблюдалось у всех, что и привело к постановке диагноза лимфом у 10 из 11 пациентов при морфологическом/иммуноморфологическом изучении биоптатов ОУСЖ.

Таким образом, несмотря на присутствие аутоантител, условно относящихся к подклассу склеродермических, в нашей группе пациентов определялись все клинико-лабораторные проявления, характерные как для классического варианта БШ, так и для ограниченной формы ССД, за исключением одного случая, не соответствующего критериям ССД. Таким образом, до постановки диагноза НХЛ все больные имели более 4–5 предикторов развития ЛПЗ при БШ. В ранее проведенных нами исследованиях 339 пациентов со значительно увеличенными слюнными железами у 155 диагностированы MALT-лимфомы, DMALT-лимфомы слюнных желез при БШ и сочетании БШ с РА, ССД и хроническими гепатобилиарными заболеваниями [31]. Наличие именно БШ, а не СШ при РА или ССД является основным предиктором развития MALT-лимфом при данных РЗ.

Проведение биопсии значительно увеличенных ОУСЖ при БШ позволяет диагностировать локализованные MALT-лимфомы слюнных желез на ранней стадии у 89% пациентов до развития DMALT-лимфом и трансформации в ДВККЛ [39]. Ранее уже описывались отчетливые корреляции между развитием НХЛ у пациентов с БШ и значительным увеличением больших слюнных/слезных желез, массивной инфильтрацией МСЖ нижней губы, высокими уровнями РФ, IgM и низкими уровнями С4-компонента комплемента в сыворотке, поэтому неудивительно, что в настоящем исследовании у 81% пациентов НХЛ диагностированы при первой биопсии ОУСЖ [12, 13, 40].

Прогрессирование БШ при отсутствии адекватной терапии у пациентов с РА и ССД увеличивает риск развития MALT-лимфом, DMALT-лимфом и трансформированных ДВККЛ, что и наблюдалось в нашем и итальянском исследованиях, сравниваемых в данной работе. Анализ литературы показывает, что за все время изучения ССД описаны только 2 случая лимфомы, не связанные с СШ: MALT-лимфома желудка [40] и ОУСЖ [41]. В первом случае длительное тяжелое поражение пищевода привело к развитию позитивной по *Helicobacter pylori* MALT-лимфомы желудка. Во втором случае ССД развилась на фоне НХЛ слюнных желез и трактовалась как паранеопластический вариант развития данного РЗ. Морфологические и иммуноморфологические субтипы MALT- и DMALT-лимфом, диагностированные в нашем исследовании, четко связаны с прогрессированием и отсутствием адекватной терапии БШ, а не лимитированной формы ССД. Концепция С. Baldini и соавт. о повышенном риске развития лимфом при субтипе «overlap-синдрома АЦА-позитивной лимитированной ССД с СШ», а не при БШ [26] не нашла подтверждения в нашем исследовании. Следует отметить, что использование термина «overlap-синдром» при описании сочетаний хорошо классифицируемых заболеваний проти-

воречит общепринятой концепции перекрестных состояний, освещенных в 2016 г. (Textbook on Rheumatic Diseases, EULAR, second edition).

Учитывая, что отсутствие лечения или использование малоэффективных ГК, плавенила и метотрексата у пациентов с БШ и лимитированной формой ССД в конечном итоге приводило к высокой частоте развития лимфом в анализируемых исследованиях, следует тщательно относиться к терминологии изучаемых заболеваний. Мы ранее описывали возможность развития при сочетании БШ и РА одновременно двух типов НХЛ у одного пациента: MALT-лимфомы ОУСЖ при БШ и множественной миеломы при РА [42]. Определенные субтипы НХЛ развиваются при длительном течении РЗ, они четко классифицированы при БШ, СКВ, РА, но взаимосвязей их с ССД или субтипами этого заболевания не установлены [34]. Настоящее исследование демонстрирует высокую частоту MALT- и DMALT-лимфом, развивающихся при БШ с лимитированной формой ССД, но они представляют собой субтип НХЛ, диагностируемых при БШ. В нашем исследовании при использовании монотерапии и комбинированной терапии РТМ и циклофосфаном в лечении MALT- и DMALT-лимфом без признаков трансформации в ДВККЛ наблюдалась 100% безрецидивная 5-летняя выживаемость с достижением ПР у 100% и молекулярной ремиссии у 50%. К сожалению, в одном случае поздняя диагностика DMALT-лимфомы с трансформацией в ДВККЛ привела к 2 рецидивам и летальному исходу, несмотря на интенсивную ПХТ. Анализ лечения 248 НХЛ слюнных желез из американских и европейских центров показал, что после хирургической, лучевой и комбинированной терапии у 1/3 пациентов наблюдалось прогрессирование с рецидивами, у 39% – выраженные побочные проявления, в одном случае – прогрессия в ДВККЛ и еще в одном – развитие лимфомы из клеток зоны мангии. Интересно отметить, что в этом исследовании монотерапия РТМ у небольшой группы пациентов оказалась наиболее эффективной при анализе всех методов лечения [37], что согласуется с полученными нами данными. Своевременная диагностика БШ/СШ/ССД, обязательное своевременное проведение малоинвазивной биопсии больших слюнных желез при их значительном увеличении до начала терапии ГК будут способствовать как улучшению диагностики РЗ, так и раннему выявлению НХЛ. Терапия антилимфопрлиферативными и анти-В-клеточными генно-инженерными препаратами должна использоваться на ранней стадии БШ в сочетании с лимитированной ССД, учитывая высокий риск развития ЛПЗ у этой категории пациентов.

Заключение

Для БШ характерно сочетание с лимитированными формами ССД независимо от выявляемого спектра склеродермических аутоантител. РЗ подвержены преимущественно женщины, заболевание которых дебютирует чаще с клинических проявлений ФР (64,5%), сочетания ФР с признаками БШ (45,5%) в возрасте до 50 лет. НХЛ диагностировались после длительного течения РЗ (медиана – 9 лет), наиболее часто в возрасте от 50 до 60 лет (медиана – 59 лет). Для сочетания двух заболеваний характерно прогрессирование стоматологических проявлений БШ с рецидивирующими паротитами у 1/3 пациентов, выраженной лимфоидной инфильтрацией МСЖ и постепенным увеличением ОУСЖ с развитием тяжелых функциональных нарушений больших слюнных желез, нарастанием системных проявлений и лимфаденопатии, тогда как склеродермические признаки прогрессировали медленно, несмотря на дли-

тельный период заболевания до развития НХЛ ($11,1 \pm 5,7$). Иммунологическими нарушениями в нашей группе пациентов были гипергаммаглобулинемия, высокие уровни поликлональных Ig, снижение С4-компонента комплемента у 1/2 пациентов наряду со специфическим для БШ профилем аутоантител (антиRo/La – 70%, РФ – 91%) и наличием специфических склеродермических аутоантител (кроме

АТА), что и стало основными лабораторными различиями в 2 анализируемых группах пациентов. В нашем исследовании диагностированы 7 случаев MALT-лимфом, 2 случая DMALT-лимфом и 1 случай трансформации MALT-лимфомы ОУСЖ в DMALT-лимфому и далее в ДВККЛ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The Risk of Lymphoma Development in Autoimmune Diseases. A Meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005;14:2337-44.
- Carlson S. The Association of Malignancy with Rheumatic and Connective Tissue Disease. *Semin Oncol.* 1997;24(3):360-72.
- Логвиненко О.А., Васильев В.И. Ассоциация между болезнью Шегрена и лимфомами. *Научно-практическая ревматология.* 2006;3:67-76 [Logvinenko OA, Vasiliev VI. Association between primary Sjogren's syndrome and lymphomas. *Scientific and practical rheumatology.* 2006;3:67-76 (In Russ.)].
- Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant Lymphomas in Autoimmunity and Inflammation: A Review of Risks, Risk Factors, and Lymphoma Characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(11):2069-77. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0300
- Rosenthal AK, McLaughlin JK, Linet MS, Persson I. Scleroderma and malignancy: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis.* 1993;52:531-3. doi: 10.1136/ard.52.7.531
- Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyren O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer.* 1995;76:910-4.
- Chatterjee S, Dombey GW, Severson RK, Mayes MD. Risk of malignancy in scleroderma: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2415-24.
- Daniels CE, Jett JR. Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11:431-7.
- Smedby KE, et al Autoimmune disorders and risk of nonHodgkin lymphoma subtypes a pooled analysis within the Interlymph Consortium. *Blood.* 2008;111(8):4029-38.
- Hill CL, Nguyen NM, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:728-31.
- Anaya J-M, Rojas-Villarraga A, Mantilla RD, et al. Polyautoimmunity in Sjogren Syndrome. *Rheum Dis Clin N Am.* 2016;42:457-72.
- Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, et al. Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome: a multicenter retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1765-72.
- Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицин Н.Н. и др. MALT-лимфомы при болезни Шегрена. *Терапевтический архив.* 2006;78(1):45-52 [Vasiliev VI, Probatova NA, Tupitsin NN, et al. MALT lymphomas in primary Sjogren's syndrome. *Therapeutic archive.* 2006;78(1):45-52 (In Russ.)].
- LeRoy EC, Medsger TA. JR: Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28:1573-6.
- Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;3:1747-55.
- Bloch RJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjogren's syndrome. A clinical pathological and serological study sixty-two cases. *Medicine (Baltimore).* 1965;44:187-231.
- Medsger ThA. Sjogren's Syndrome and Systemic Sclerosis. In book: Sjogren's Syndrome. Clinical and Immunological Aspects. Eds. N. Talal, H. Moutsopoulos, S. Kassan. *Springer-Verlag.* 1987;182-9.
- Avouac J, Sordet C, Depinay, et al. Systemic sclerosis-associated Sjogren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype; Results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2243-9.
- Miyawaki S, Asanuma H, Nishiyama S, Yoshinaga Y. Clinical and serological Heterogeneity in patients with anticentromere antibodies. *J Rheumat.* 2005;32:1488-94.
- Salliot C, Gottenberg JE, Bengoufa D, et al. Anticentromere antibodies identify patients with Sjogren's syndrome and autoimmune overlap syndrome. *J Rheumatol.* 2007;34:2253-8.
- Moroi Y, Peebles C, Fritzler MJ, et al. Autoantibody to centromere(kinetochore) in scleroderma sera. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980;77:1627-31. doi: 10.1073/pnas.77.3.1627
- Старовойтова М.Н., Десинова О.В., Конева О.А. и др. Профиль аутоантител при системной склеродермии. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(4):418-23 [Starovoitova MN, Desinova OV, Koneva OA, et al. Profile of autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(4):418-23 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-418-423
- Hudson M, Mahler M, Pope J, et al. Canadian Scleroderma Research Group, and Marvin Fritzler. Clinical Correlates of CENP-A and CENP-B Antibodies in a Large Cohort of Patients with Systemic Sclerosis.
- Ананьева Л.П., Александрова Е.Н. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):86-99 [Ananyeva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in systemic sclerosis: spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):86-99 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-86-99
- Чальцев Б.Д., Васильев В.И., Пальшина С.Г. и др. Клинические и лабораторные особенности болезни Шегрена с антицентромерными антителами. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(4):431-9 [Chaltsev BD, Vasiliev VI, Palshina SG, et al. Clinical and laboratory features of anticentromere antibody-positive Sjogren's syndrome. *Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):431-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-431-439
- Baldini C, Mosca M, Della Rossa A, et al. Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjogren's syndrome: a distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk lymphoma. *Clin Exper Rheumatol.* 2013;31:272-80.
- Gulati D, Kushner I, File E, Magrey M. Primary Sjogren's Syndrome with anticentromere antibodies – a clinically distinct subset. *Clin Rheumatol.* 2010;29:789-91.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. IARC: Lyon, 2017; p. 1-523.
- Сафонова Т.Н., Васильев В.И., Лихванцева В.Г. Синдром Шегрена. Под ред. В.Г. Лихванцевой. Москва: изд-во Московского ун-та, 2013; с. 1-599 [Safonova TN, Vasiliev VI, Likhvantseva VG. Sjogren's Syndrome. Ed. V.G. Likhvantseva. Moscow: publishing house of Moscow University, 2013; p. 1-599 (In Russ.)].
- Shiboski SC, Shiboski CN, Criswell LA, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(4):475-87.
- Васильев В.И., Гайдук И.В., Пальшина С.Г. и др. Онкогематологические заболевания, дебютирующие с поражений больших слюнных желез в ревматологической практике. *Совр. ревматология.*

- 2019;13(1):44-51 [Vasilyev VI, Gaiduk IV, Palshina SG, et al. Primary hematologic malignancies with the onset of involvement of the major salivary glands in rheumatologic practice. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):44-51 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1
32. Varoczy L, Gergely L, Zeher M, et al. Malignant lymphoma-associated – a descriptive epidemiological study. *Rheumatol Int*. 2002;22:233-7. doi: 10.1007/s0296-002-0229-4
33. Zeineldine N, Khroury LE, Mosak J. Systemic sclerosis and malignancy: a revive current date. *J Clin Med Res*. 2016;8:625-32.
34. Colaci M, Giuggioli D, Vaochi C, Ferri C. Hematological Malignancies in Systemic Sclerosis Patients: Case Report and Review of the Literature. *Hindawi Case Reports Rheumatol*. 2017. doi: 10.1155/2017/6230138
35. Boumia VK, Dlamanti KD, Vlachoyianopoulos PG, Moutsopoulos HM. Anticentromere antibody positive Sjogren's syndrome. A retrospective descriptive analysis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R47.
36. Васильев В.И., Симонова М.В., Финогонова И.Ф. и др. Лимфопролиферативные заболевания и синдром Шегрена. *Терапевтический архив*. 1978;9:108-14 [Vasilyev VI, Simonova MV, Finogenova IF, et al. Lymphoproliferative diseases and Sjogren's syndrome. *Therapeutic archive*. 1978;9:108-14 (In Russ.)].
37. Jackson AE, Mian M, Kalpadakis C, et al. Extranodal Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue of the Salivary Glands: A Multicenter, International Experience of 248 Patients (IELSG 41). *Oncologist*. 2015;20:1149-53.
38. Kitagawa T, Shibasaki K, Toya S. Clinical significance and diagnostic usefulness of anti-centromere antibody in Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2012;31:105-12.
39. Васильев В.И., Логвиненко О.А., Пробатова Н.А. и др. Роль биопсии околоушной слюнной железы в ранней диагностике лимфом при болезни Шегрена. *Терапевтический архив*. 2009;81(6):20-7 [Vasilyev VI, Logvinenko OA, Probatova NA, et al. The role of parotid salivary gland biopsy in the early diagnosis of lymphomas in Sjogren's disease. *Therapeutic archive*. 2009;81(6):20-7 (In Russ.)].
40. Arnaud L, Chryssostalis A, Terris B, et al. Systemic sclerosis and gastric MALT-lymphoma. *Joint Bone Spine*. 2006;73:105-8.
41. Prochorec-Sobieszek M, Mielnik P, Wagner T, Chwalinska-Sadowska H. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT) of salivary glands and scleroderma: a case report. *Clin Rheumatol*. 2004;23:348-50.
42. Городецкий В.Р., Пробатова Н.А., Логвиненко О.А. и др. Ревматоидный артрит с синдромом Шегрена и MALT-лимфомой околоушной слюнной железы, ассоциированный с множественной миеломой. Описание случая и обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2010;3:103-6 [Gorodetsky VR, Probatova NA, Logvinenko OA, et al. Rheumatoid arthritis with Sjogren's syndrome and MALT lymphoma of the parotid gland, associated with multiple myeloma: Description of a case and review of literature. *Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(2):103-6 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-1423

Поступила 17.07.2019