

Чальцев Б.Д.¹, Васильев В.И.², Пальшина С.Г.³, Городецкий В.Р.¹, Торгашина А.В.¹, Шорникова Л.А.¹, Пробатова Н.А.⁴, Кокосадзе Н.В.⁴, Родионова Е.Б.⁵, Сафонова Т.Н.⁶, Гайдук И.В.⁷, Новиков А.А.³

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА, АССОЦИИРОВАННОЙ С АНТИЦЕНТРОМЕРНЫМИ АНТИТЕЛАМИ

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», 115522, Москва, Россия

²АО «Группа компаний «МЕДСИ», 123056, Москва, Россия

³ООО «Ревмоцентр», 107140, Москва, Россия

⁴ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Россия

⁵ООО «Лечебный центр», 119021, Москва, Россия

⁶ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» Минобрнауки России, 119021, Москва, Россия

⁷ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, 127473, Москва, Россия

Цель исследования. Изучить характеристику и частоту лимфом у пациентов с болезнью Шегрена (БШ) и антицентромерными антителами (АЦА); оценить предикторы развития лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) в данной группе пациентов. **Материал и методы.** За период с 1998 по 2019 г. в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой проводилось наблюдение 131 АЦА-позитивного пациента. Изолированная БШ диагностирована у 82 (62,6%), изолированная лимфитированная форма системной склеродермии (ССД) — у 12 (9,2%), сочетание БШ и лимфитированной формы ССД — у 37 (28,2%). ЛПЗ были диагностированы у 20 АЦА-позитивных пациентов: у 15 — с БШ, у 5 — с БШ и ССД; в группе пациентов с изолированной ССД лимфомы не выявлены. Все лимфомы диагностированы на основании гистологического, иммуногистохимического и ПЦР-исследований с определением В-клеточной клональности в ткани и классифицированы на основании классификации опухолей гематопоэтической и лимфоидной ткани Всемирной организации здравоохранения. В дальнейший анализ включено 15 АЦА-позитивных пациентов с изолированной БШ и лимфомами. **Результаты.** В нашем исследовании у 18,3% пациентов с изолированной АЦА-позитивной БШ диагностированы ЛПЗ, которые были представлены в большинстве случаев МALT-лимфомами слюнных желез (последующая трансформация в агрессивную диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) отмечена у одного пациента). Течение БШ до постановки диагноза ЛПЗ характеризовалось постепенным прогрессированием стоматологических проявлений БШ с развитием поздних стадий паренхиматозного паротита, тяжелой ксеростомии и массивного увеличения слюнных желез с минимальным количеством системных проявлений заболевания. Значительное увеличение слюнных желез, выраженная инфильтрация малых слюнных желез, тяжелая ксеростомия, снижение уровня С4-компонента комплемента, моноклональная секреция, низкое содержание CD19+В-клеток в периферической крови, положительная В-клеточная клональность в биоптатах были основными признаками ЛПЗ в настоящем исследовании. При диагностике МALT-лимфом у пациентов с АЦА-позитивной БШ наблюдались локализованное поражение слюнных желез без признаков диссеминации, отсутствие симптомов В-клеточной интоксикации и минимальные лабораторные сдвиги. **Заключение.** Естественное течение АЦА-позитивной БШ и отсутствие патогенетической терапии на ранней стадии способствуют развитию лимфом слюнных желез в первые 10 лет заболевания. Стойкое увеличение слюнных желез при БШ, особенно при наличии других предикторов лимфопролиферации, является прямым показанием для проведения биопсии с последующими исследованиями для исключения лимфомы.

Ключевые слова: болезнь Шегрена; антицентромерные антитела; системная склеродермия; лимфоэпителиальный сиалоаденит; МALT-лимфома околоушных слюнных желез; диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома.

Для цитирования: Чальцев Б.Д., Васильев В.И., Пальшина С.Г., Городецкий В.Р., Торгашина А.В., Шорникова Л.А., Пробатова Н.А., Кокосадзе Н.В., Родионова Е.Б., Сафонова Т.Н., Гайдук И.В., Новиков А.А. Клинико-лабораторная характеристика лимфопролиферативных изменений при болезни Шегрена, ассоциированной с антицентромерными антителами. *Клиническая медицина*. 2021;99(5–6):353–360. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-353-360>

Для корреспонденции: Чальцев Богдан Дмитриевич — мл. научный сотрудник, врач-ревматолог; e-mail: bodya92@inbox.ru

Chaltsev B.D.¹, Vasiliev V.I.², Palshina S.G.³, Gorodetskiy V.R.¹, Torgashina A.V.¹, Shornikova L.A.¹, Probatova N.A.⁴, Kokosadze N.V.⁴, Rodionova E.B.⁵, Safonova T.N.⁶, Gaiduk I.V.⁷, Novikov A.A.³

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES IN PRIMARY SJOJREN'S SYNDROME ASSOCIATED WITH ANTICENTROMERE ANTIBODIES

¹Research Institute of Rheumatology named after Nasonova V.A., 115522, Moscow, Russia

²JSC "Group of Companies" MEDSI", 123056, Moscow, Russia

³LLC "RevmoCenter", 107140, Moscow, Russia

⁴Scientific Medical Research Center of Oncology named after Blokhin N.N., Ministry of Healthcare of Russia, 115478, Moscow, Russia

⁵LLC Treatment Center, 119021, Moscow, Russia

⁶Research Institute of Eye Diseases of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, 119021, Moscow, Russia

⁷Moscow State University of Medicine and Dentistry named after Evdokimov A.I. of Ministry of Healthcare of Russia, 127473, Moscow, Russia

Purpose of the study. To study the characteristics and frequency of lymphomas in patients with Sjogren's disease (SD) and antinuclear antibodies (ACA); to evaluate the predictors of the development of lymphoproliferative diseases (LPD) in this group of patients. **Material and methods.** Over the period from 1998 till 2019, 131 ACA-positive patients were under medical supervision at the Research Institute of Rheumatology named after Nasonova V.A. Isolated SD was diagnosed in 82 patients (62.6%), isolated limited form of SSc — in 12 patients (9.2%), combination of SD and limited form of SSc — in 37 patients (28.2%). Lymphoproliferative diseases (LPD) were diagnosed in 20 ACA-positive patients: in 15 — with SD, in 5 — with SD and SSc; no lymphomas were found in the group of patients with isolated SSc. All lymphomas were diagnosed on the basis of histological, immunohistochemical and PCR examination with of B-cell clonality determination in the tissue, and were classified on the base of haematopoietic and lymphoid tissue tumors classification by the World Health Organization. Further analysis included 15 ACA-positive patients with isolated SD and lymphomas. **Results.** In our study, 18.3% of patients with isolated ACA-positive SD were diagnosed with LPD, represented by MALT lymphomas of the salivary glands (subsequent transformation into aggressive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) was noted in one patient) in most cases. The course of SD before the diagnosis of LPD was characterized by a gradual progression of dental manifestations of SD with the development of late stages of parenchymal parotitis, severe xerostomia, and significant enlargement of the salivary glands with a minimum number of systemic manifestations of the disease. Significant enlargement of salivary glands, severe infiltration of minor salivary glands, severe xerostomia, decreased level of C4-complement component, monoclonal secretion, low content of CD19+B-cells in peripheral blood, positive B-cell clonality in biopsy material were the main signs of LPD in this study. When diagnosing MALT lymphomas, a focal damage of the salivary glands with no signs of dissemination, no symptoms of B-cell intoxication, and minimal changes in laboratory assessment were found in patients with ACA-positive SD. **Conclusion.** The natural course of ACA-positive SD and the absence of pathogenetic therapy at an early stage contribute to the development of salivary gland lymphomas in the first 10 years of the disease. Persistent enlargement of the salivary glands in SD, especially in the presence of other predictors of lymphoproliferation, is a direct indication for biopsy followed by the research to exclude the presence of lymphoma.

Key words: Sjogren disease; antinuclear antibodies; systemic scleroderma; lymphoepithelial sialadenitis; MALT lymphoma of the parotid salivary glands; diffuse large B-cell lymphoma.

For citation: Chaltsev B.D., Vasiliev V.I., Palshina S.G., Gorodetskiy V.R., Torgashina A.V., Shornikova L.A., Probatova N.A., Kosadze N.V., Rodionova E.B., Safonova T.N., Gaiduk I.V., Novikov A.A. Clinical and laboratory characteristics of lymphoproliferative diseases in primary Sjogren's syndrome associated with antinuclear antibodies. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(5–6):353–360. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-5-6-353-360>

For correspondence: Bogdan Chaltsev — junior researcher, rheumatologist; e-mail: bodya92@inbox.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 07.04.2021

Среди иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ) лимфопрлиферативные заболевания (ЛПЗ) наиболее часто развиваются при болезни Шегрена (БШ) [1, 2]. При прогрессировании БШ лимфомы возникают у 11–25% пациентов и значимо ухудшают прогноз заболевания [3]. При анализе иммунологических особенностей БШ было показано, что помимо стандартного анти-Ro/La-позитивного субтипа БШ нередко встречается субтип, ассоциированный с антицентромерными антителами (АЦА), который имеет множество клинко-лабораторных особенностей, а также сопровождается повышенным риском ЛПЗ [4, 5]. Однако описания лимфом при АЦА-позитивной БШ носят единичный характер [5, 6], характерные признаки лимфопрлиферации в данной группе пациентов не описаны.

Настоящее исследование позволит оценить частоту развития ЛПЗ, а также клиническую, морфологическую, иммуноморфологическую и молекулярную характеристику лимфом, развивающихся у пациентов с БШ и АЦА при отсутствии каких-либо признаков, предполагающих наличие лимитированной формы ССД. В отличие от единичных описаний ЛПЗ при БШ и АЦА в зарубежной литературе в нашем исследовании будет проанализировано наибольшее в мировой практике число случаев ЛПЗ при данном субтипе заболевания.

Материал и методы

За период с 1998 по 2019 г. в лаборатории интенсивных методов терапии ревматических заболеваний НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой обследован 131 АЦА-позитивный пациент (126 женщин и 5 мужчин) в возрасте от 24 до 80 лет. Диагноз ССД устанавливался на основании критериев, предложенных LeRoy и совместных Американско-Европейских критериев 2013 г. [7, 8]. Для диагностики БШ использовались отечественные критерии 2001 г. [3]. БШ диагностирована у 82 (78 женщин, 4 мужчин), лимитированная форма ССД — у 12 (11 женщин, 1 мужчина), сочетание БШ и лимитированной формы ССД — у 37 женщин. ЛПЗ были диагностированы у 20 (19 женщин, 1 мужчина) пациентов: у 15 пациентов с БШ, у 5 пациентов с сочетанием БШ и лимитированной формы ССД; в группе пациентов с изолированной ССД и АЦА лимфом диагностировано не было. Таким образом, лимфомы диагностированы только у тех пациентов, у которых имелась БШ. Все лимфомы диагностированы на основании гистологического, иммуногистохимического и ПЦР-исследований с определением В-клеточной клональности в ткани и классифицированы на основании пересмотренной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опухолей гематопэтической и лимфоидной ткани [9].

Лимфомы диагностированы на основании проведенных биопсий значительно увеличенных околоушных слюнных желез (ОУСЖ) у 12 пациентов, пересмотра препаратов ранее проведенных субтотальных/частичных резекций ОУСЖ у 3 пациентов с последующими морфологическим/иммуноморфологическим и молекулярным исследованиями согласно классификационным критериям ВОЗ. Пациентам проводилось полное стоматологическое (сиалометрия, сиалогграфия, УЗИ слюнных желез, биопсия малых слюнных желез (МСЖ) и ОУСЖ), офтальмологическое (стимулированный тест Ширмера, проба Норна, окраска эпителия конъюнктивы и роговицы витальными красителями с последующим осмотром в щелевой лампе, УЗИ орбит), онкогематологическое (УЗИ лимфоузлов, мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головы, грудной клетки, брюшной полости, в некоторых случаях использовалась ПЭТ, иммунохимическое исследование крови и мочи для выявления моноклональной секреции, трепанобиопсия костного мозга, определение В-клеточной клональности в биоптатах тканей, морфологическое/иммуноморфологическое исследование биопсированной ткани) обследования для верификации диагноза БШ и установления характера ЛПЗ согласно методикам, описанным нами ранее [11, 12]. Использовались общепринятые в НИИР им. В.А. Насоновой клинические, рентгенорадиологические, функциональные и лабораторные обследования пациентов, подтверждающие или отвергающие диагнозы ревматических заболеваний. Непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) на НЕР-2-клетках, иммуноферментный анализ (ИФА) и иммуноблоттинг использовались для верификации полного спектра аутоантител в сыворотке крови пациентов.

Результаты

Во всех 20 случаях ЛПЗ в настоящем исследовании были представлены В-клеточными неходжкинскими лимфомами (НХЛ). У 18 из 20 пациентов диагностированы MALT-лимфомы слюнных желез, у 2 пациентов развитие лимфомы патогенетически не было связано с БШ и отмечалось задолго до ее дебюта (1 пациент с генерализованной лимфомой маргинальной зоны (ЛМЗ) с поражением лимфоузлов с экстранодальным поражением носоглотки MALT-типа и поражением костного мозга [диссеминированная MALT-лимфома], 1 — с ДВККЛ с поражением внутригрудных, подмышечных, внутрибрюшных и забрюшинных лимфоузлов), и они исключены из дальнейшего анализа. Последующая трансформация MALT-лимфомы слюнных желез в ДВККЛ выявлена у 2 пациентов (1 с БШ и 1 с сочетанием БШ и ССД) (рис.).

Для оценки признаков лимфопрлиферации в группе АЦА-позитивных пациентов с БШ мы приводим сравнительную характеристику больных БШ с лимфомами и без них (табл. 1).

У пациентов с БШ и лимфомами достоверно чаще выявлялись стойкое увеличение ОУСЖ, снижение уровня С4-компонента комплемента и CD19+клеток в пери-

ферической крови, лимфоидная инфильтрация МСЖ ≥ 4 фокусов, а также тяжелая ксеростомия в сравнении с пациентами с БШ без лимфом. РФ и анти-Ro-антитела присутствовали только у четверти пациентов с лимфомами, частота выявления данных показателей не отличалась от таковой в группе пациентов без лимфом. Частота обнаружения повышенных уровней иммуноглобулинов в исследуемых группах также не различалась. Только 15% лимфом имели секреторирующий характер, и частота выявления моноклональной секреции в группах с лимфомами и без них не различалась. Анемия, лейкопения, тромбоцитопения, повышение СОЭ, гипергаммаглобулинемия встречались в исследуемых группах с одинаковой частотой. У пациентов с лимфомами несколько чаще выявлялись рецидивирующие паротиты и лимфаденопатия, однако эти различия не достигали статистической значимости. Различий по частоте таких внежелезистых проявлений, как ФР, артрит и артралгии, плеврит/перикардит, нейропатия, поражение почек, гипергаммаглобулинемическая и криоглобулинемическая пурпура, не выявлено.

В дальнейший более подробный анализ включены 14 пациентов (13 женщин, 1 мужчина) с изолированной БШ и MALT-лимфомами слюнных желез, 5 пациентов с ЛПЗ при сочетании БШ и лимитированной формы ССД исключены, так как ранее описывались в статье, посвященной взаимосвязи БШ с лимитированной формой ССД и ЛПЗ [10].

ЛПЗ выявлены у 14 пациентов (13 женщин, 1 мужчина) из группы БШ с АЦА, развивших их в течение 2–24 лет (медиана — 8,5 года) после первых клинических проявлений БШ. В табл. 2 представлены основные демографические характеристики пациентов. Пункционные биопсии до субтотальной резекции и инцизионной биопсии проводились у 6 пациентов и во всех случаях были неинформативны и трактовались морфологами как гиперплазия лимфоидной ткани без четкой верификации диагноза ЛПЗ.

Лекарственная терапия до диагностики лимфомы не проводилась 10 пациентам (70%), включая 3 пациентов с субтотальными резекциями ОУСЖ с последую-

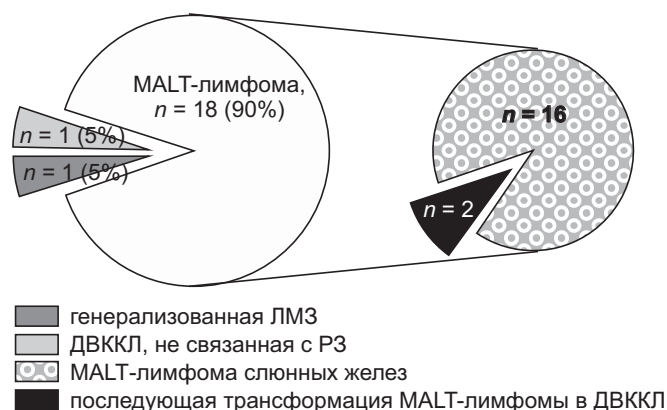


Рис. Спектр ЛПЗ у АЦА-позитивных пациентов (n = 20):

ЛМЗ — лимфома маргинальной зоны, ДВККЛ — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных проявлений у пациентов с БШ и АЦА с лимфомами и без них

Признак	БШ + лимфома (n = 20)	БШ без лимфомы (n = 99)	p
РФ, n (%)	5 (25)	24 (24)	нз
Анти-Ro-антитела, n (%)	5 (25)	32 (32)	нз
Анти-La-антитела, n (%)	0	10 (10)	нз
Снижение уровня СЗ, n (%)	3 (15)	8 (8)	нз
Снижение уровня С4, n (%)	8 (40)	11 (11)	0,003
Повышение концентрации IgG, n (%)	1 (5)	10 (10)	нз
Повышение концентрации IgM, n (%)	5 (25)	23 (23)	нз
Повышение концентрации IgA, n (%)	4 (20)	14 (14)	нз
Повышение уровня СРБ, n (%)	3 (15)	9 (9)	нз
Криоглобулинемия, n (%)	3 (15)	4 (9)	нз
Моноклональная секреция, n (%)	3 (15)	3 (11)	нз
Анемия, n (%)	0	12 (12)	нз
Лейкопения, n (%)	2 (10)	8 (8)	нз
Тромбоцитопения, n (%)	1 (5)	6 (6)	нз
Повышение СОЭ, n (%)	1 (5)	17 (17)	нз
Гипергаммаглобулинемия, n (%)	2 (10)	14 (14)	нз
Снижение числа CD19+клеток в периферической крови, n (%)	10/10 (100)	0/29	< 0,0001
Лимфогистиоцитарная инфильтрация МСЖ ≥ 4 фокусов, n (%)	11/11 (100)	15/45 (33)	< 0,001
Нейропатия, n (%)	1 (5)	2 (2)	нз
Феномен Рейно, n (%)	8 (40)	59 (59)	нз
Рецидивирующие паротиты, n (%)	6 (30)	15 (15)	нз
Гипоакризмия 3 ст., n (%)	14 (70)	45 (45)	нз
Ксеростомия 3-й ст., n (%)	15/18 (75)	39/95 (41)	0,003
Лимфаденопатия, n (%)	2 (10)	2 (2)	нз
Поражение почек, n (%)	0	3 (3)	нз
Плеврит, n (%)	0	2 (2)	нз
Перикардит, n (%)	1 (5)	5 (5)	нз
Криоглобулинемический васкулит, n (%)	3 (15)	3 (3)	нз
Гипергаммаглобулинемическая пурпура, n (%)	0	1 (1)	нз
Артрит, n (%)	2 (10)	11 (11)	нз
Артралгии, n (%)	9 (45)	37 (37)	нз
Стойкое увеличение ОУСЖ, n (%)	18 (90)	17 (17)	< 0,0001
Увеличение слезных желез	0	0	нз

Примечание: РФ — ревматоидный фактор; СРБ — С-реактивный белок; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; МСЖ — малые слюнные железы; ОУСЖ — увеличение околоушных слюнных желез; нз — не значимо.

щими рецидивами MALT-лимфомы после оперативных вмешательств. Однократное введение ритуксимаба (РТМ) 1000 мг и пульс-терапия глюкокортикоидами (ГК) осуществлены одному пациенту, у которого отмечалось значительное увеличение ОУСЖ. 3 пациента длительно получали малые дозы ГК в комбинации с азатиоприном (АЗА) и метотрексатом (МТ) с последующим массивным увеличением ОУСЖ и диагностикой MALT-лимфом по результатам биопсии ОУСЖ. Таким образом, у 11 (78%) пациентов, которым не проводилась цитостатическая терапия, ятрогенная природа развития лимфом была маловероятной.

Клинические проявления АЦА-позитивных пациентов с БШ и ЛПЗ представлены в табл. 3. MALT-лимфомы слюнных желез диагностированы у 14 пациентов (MALT-лимфома ОУСЖ — у 12 [последующая трансформация в ДВККЛ с поражением слюнных желез и внутригрудных лимфоузлов в 1 случае], в двух случаях диссеминированная MALT-лимфома ОУСЖ, поднижнечелюстных слюнных желез — ПНЧСЖ). Дебют БШ с сухости рта наблюдался у 10 (71%) пациентов, с увеличения ОУСЖ и сухости глаз — у 5 (36%), с паротита и ретенционных болей в области ОУСЖ — у 2 (14%). Массивное двустороннее увеличение ОУСЖ отмечалось у 12 пациентов

Таблица 2

Демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 14, 13 женщин, 1 мужчина)

Параметр	Количество лет (медиана)
Возраст в дебюте заболевания	36–66 (50,5)
Длительность течения ИВРЗ до диагностики БШ	1–15 (5,0)
Длительность течения БШ до диагностики ЛПЗ	2–24 (8,5)
Длительность наблюдения	1–22 (8,0)

Примечание: ИВРЗ — иммуновоспалительные ревматические заболевания; БШ — болезнь Шегрена; ОУСЖ — околоушные слюнные железы; ЛПЗ — лимфопролиферативные заболевания.

и одностороннее — у 1 пациентки, с одновременным значительным увеличением ПНЧСЖ — у 2 пациентов, малых слюнных желез (МСЖ) и слезных желез — у 1. Рецидивирующий паротит до диагностики ЛПЗ слюнных желез наблюдался только у 3 пациентов. Полное отсутствие саливации из больших слюнных желез диагностировано у 12 пациентов, саливация сохранялась только в двух случаях, в которых диагностирована II степень ксеростомии. Массивная лимфоидная инфильтрация МСЖ с наличием > 4 фокусов присутствовала у всех 11 обследованных пациентов. У 3 пациентов биопсия МСЖ не проводилась и MALT-лимфома диагностирована при изучении морфологии только ОУСЖ, в одном случае MALT-лимфома диагностирована по биоптатам МСЖ и ОУСЖ. Положительная В-клеточная клоальность выявлялась у всех 13 (100%) обследованных пациентов. Офтальмологические проявления БШ были более скромными, и только у 5 (36%) пациентов присутствовал СКК с развитием язвы роговицы в 1 случае. Системные проявления заболевания (артрит, феномен Рейно (ФР), криоглобулинемическая пурпура, интерстициальное поражение легких (ИПЛ)) присутствовали у единичных пациентов.

Гиперпротеинемия у пациентов с ЛПЗ при АЦА-ассоциированной БШ не выявлена ни в одном случае, тогда как гипопропротеинемия с гипогаммаглобулинемией диагностирована у двух пациентов. Признаков воспалительной активности с повышением уровней СОЭ, α_1 -, α_2 -глобулинов, фибриногена и СРБ не отмечено ни в одном случае. Все пациенты имели высокие уровни АНФ (1/640 и более) с центромерным типом свечения. Высокие титры АЦА (от 4 до 30 норм) определялись у всех пациентов, тогда как повышение уровней анти-Ro/SS-A-антител и РФ отмечалось у единичных пациентов. Моноклональная секреция (IgMk, IgMk + BJk) наблюдалась у 2 пациентов, и в обоих случаях она была следствием смешанной моноклональной криоглобулинемии (СМК). Иммунодефицит поликлональных IgG, А и М наблюдался у единичных пациентов и снижение уровней С4-компонента комплемента — у трети пациентов. Обращает на себя внимание низкий уровень CD19+клеток в периферической крови, выявленный у всех обследованных пациентов. Стойкое повышение уровня ЛДГ, развитие иммунодефицита поликлональных IgG, IgM и высо-

кая пролиферативная активность в биоптатах пораженных органов наблюдались у 1 пациента с трансформацией MALT-лимфомы в ДВККЛ. В остальных случаях наблюдался низкий уровень пролиферативной активности от 5 до 20% при определении Ki-67 (табл. 4).

Таким образом, течение позитивной по АЦА БШ до постановки диагноза ЛПЗ характеризовалось постепенным прогрессированием стоматологических проявлений с развитием поздних стадий паренхиматозного паротита, тяжелой ксеростомии и массивного увеличения ОУСЖ и минимальным количеством системных проявлений заболевания. MALT-лимфомы ОУСЖ, значительно реже ПНЧСЖ развивались при отсутствии патогенетически обусловленной терапии преимущественно в возрасте от 50 до 70 лет (медиана 60 лет), после 5–10 лет (медиана 8,5 года) течения БШ. При диагностике данного типа ЛПЗ у пациентов с БШ и АЦА наблюдались локализованный характер поражения больших слюнных желез без признаков диссеминации в другие органы (лимфоузлы, легкие, костный мозг и т.д.), отсутствие симптомов В-клеточной интоксикации и минимальные лабораторные сдвиги. У трети пациентов выявлялись низкие

Таблица 3

Клинические проявления АЦА-позитивных пациентов с БШ до диагностики ЛПЗ

Признак	n (%)
Увеличение ОУСЖ/ПНЧСЖ II степени	13/2 (93/14)
Рецидивирующий паротит	3 (21)
Ксеростомия III степени (сиалометрия 0 мл)	12 (86)
Ксеростомия II степени (сиалометрия от 0,5-1,5 мл)	2 (14)
Поздняя/выраженная стадия паренхиматозного паротита	12/2 (86/14)
ЛГИ МСЖ более 200 элементов (более 4 фокусов)	11/11 (100)
ЛЭС в биоптатах МСЖ	2/11 (18)
Сухой кератоконъюнктивит/конъюнктивит	5/8 (36/57)
Язва роговицы	1 (7)
Лимфаденопатия	2 (14)
Феномен Рейно	3 (21)
Криоглобулинемический васкулит	2 (14)
Артрит/артралгии	0/5 (0/36)
Лимфомы ОУСЖ/ПНЧСЖ	13/2 (93/14)
Двухстороннее/одностороннее поражение ОУСЖ	12/1 (86/7)
MALT-лимфома ОУСЖ	12 (86)
Диссеминированная MALT-лимфома ОУСЖ и ПНЧСЖ	2 (14)
Трансформация MALT-лимфомы в ДВККЛ	1 (7)

Примечание: БШ — болезнь Шегрена; ОУСЖ — околоушные слюнные железы; ПНЧСЖ — поднижнечелюстные слюнные железы; ЛГИ — лимфогистиоцитарная инфильтрация; МСЖ — малые слюнные железы; ЛЭС — лимфоэпителиальный сиалоаденит; MALT-лимфома — лимфома, связанная с лимфоидной тканью слизистых оболочек; ДВККЛ — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома.

Таблица 4

Лабораторные проявления у пациентов с ЛПЗ при АЦА-позитивной БШ (n = 14)

Параметр	БШ + АЦА n (%)
Hb < 120 г/л	0
Лейкоциты < $4,0 \times 10^9$	2 (14)
Скорость оседания эритроцитов > 20 мм/ч	0
Гипергаммаглобулинемия > 20%	1 (7)
Повышение уровней ЛДГ	3 (21)
С-реактивный белок > 5 г/л	0
Криоглобулинемия 4+	2 (14)
АНФ > 1/640	14 (100)
Антитела к SS-A/Ro	4 (28)
Ревматоидный фактор > 15 МЕ/мл	2 (14)
Иммуноглобулины IgG > 235 МЕ/мл	0
Иммуноглобулины IgA > 250 МЕ/мл	3 (21)
Иммуноглобулины IgM > 405 МЕ/мл	3 (21)
Иммунодефицит IgG	1 (7)
Иммунодефицит IgA	1 (7)
Иммунодефицит IgM	2 (14)
Моноклональная секреция в крови или моче	2 (19)
Компонент комплемента C4 < 0,1 г/л	5 (36)
CD19+клетки в периферической < $0,1 \times 10^9$	8/8 (100)
Низкий/высокий пролиферативный индекс Ki-67	12/1 (86/7)

Примечания: БШ — болезнь Шегрена; АЦА — антицентрмерные антитела; ССД — системная склеродермия; Hb — гемоглобин; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; АНФ — антинуклеарный фактор.

уровни С4-компонента комплемента, сравнительно редко выявлялся секретирующий вариант лимфомы (21%) с развитием иммунодефицита поликлональных Ig после длительного увеличения ОУСЖ и отсутствии лечения, развитием ДВККЛ в одном случае.

Обсуждение

В ранее проводимых исследованиях АЦА обнаруживались у 3–27% пациентов с БШ, тогда как в двух недавних японских когортных исследованиях, включающих 599 и 108 пациентов с БШ, АЦА-позитивность наблюдалась у 13,2 и 33,3% соответственно, изолированные АЦА обнаружены у 6,5 и 18,5% пациентов с БШ, АЦА в комбинации с анти-Ro/SS-A-антителами у 6,7 и 14,8% пациентов соответственно [13, 14]. Активное исследование АЦА-позитивных пациентов в последние годы в НИИР им. В.А. Насоновой показало, что 62,6% АЦА-позитивных пациентов имеют БШ, 28,2% имеют БШ в сочетании с ССД и только у 9,16% пациентов изолированный вариант ССД. Таким образом, возможно при тщательном обследовании на БШ АЦА-позитивных пациентов она встречается чаще, чем ССД. Предполагают, что 25% пациентов с БШ и АЦА при динамическом наблюдении будут удовлетворять критериям лимитированной формы ССД [15], тогда как остальные пациенты никогда не будут демонстрировать достоверные клини-

ческие проявления ССД. Следовательно перед ревматологами стоит вопрос о целесообразности использования термина «СШ» в постановке диагноза у данной группы пациентов, так как подходы к терапии при БШ и лимитированной форме ССД существенно различаются, в таких случаях более правильно трактовать диагноз как сочетание БШ и ССД, если пациенты удовлетворяют критериям постановки как одного, так и второго заболевания. Одни авторы предполагают, что лимитированная форма ССД более часто сочетается с СШ [15], нежели диффузная, в то же время другие показывают одинаково частое сочетание различных форм ССД с СШ [16], при этом имеется полное согласие авторов в том, что наличие БШ/СШ у данных пациентов способствует легкому течению ССД, но при этом развитию тяжелых железистых проявлений [6, 10, 13, 14]. Отсутствие общепринятой концепции лечения пациентов с БШ с железистыми и внежелезистыми проявлениями способствует повышению частоты развития ЛПЗ при данном заболевании. Учитывая, что лимфомы являются основной причиной смерти при БШ и значительно снижают выживаемость пациентов [1–3, 17–19, 20–22], профилактика развития ЛПЗ с помощью подходов, основанных на патогенетических механизмах развития БШ и ЛПЗ, ранняя диагностика и адекватная терапия лимфом являются основой курации данных пациентов.

В отличие от исследования С. Baldini и соавт. [6], в котором выдвигается гипотеза о том, что АЦА-позитивные пациенты с СШ и лимитированной формой ССД имеют более высокий риск развития ЛПЗ и их следует выделить в отдельный субтип заболевания, наши исследования показывают, что основным фактором риска развития ЛПЗ при БШ является не присутствие АЦА или какого-либо другого типа аутоантител, а наличие характерных для этого заболевания морфологических изменений слюнных желез с формированием лимфоэпителиального сиалоаденита (ЛЭС) и его дальнейшей клональной перестройкой. Ранее проведенное нами изучение ЛПЗ при ССД показало, что лимфомы при данном заболевании развиваются у пациентов с различными типами склеродермических аутоантител, но во всех случаях диагностики лимфом отмечалось сочетание с БШ [10], подтверждая данные исследований по ССД, не обнаруживших связи данного заболевания с повышенным риском развития лимфом [23]. Следует отметить, что последняя публикация этой же группы итальянских исследователей не обнаружила статистических различий в частоте развития ЛПЗ у АЦА-позитивных и АЦА-негативных пациентов при БШ [5].

Наши наблюдения согласуются с большинством публикаций, выделяющих БШ с АЦА в отдельный субтип БШ, развивающийся у женщин в более пожилом возрасте (медиана дебюта — 50,5 года) с неуклонным прогрессированием железистых проявлений и минимальным количеством системных проявлений и лабораторных отклонений (анти-Ro/La-антитела, РФ, гипергаммаглобулинемия, лейкопения, высокие уровни IgG, IgA), характерных для «классического» варианта БШ [4, 6, 10]. Различные клинические, серологические, гистологические, моле-

кулярные и генетические предикторы развития лимфом при БШ предлагались различными группами исследователей. Массивное увеличение слюнных желез, криоглобулинемический васкулит, лимфаденопатия, моноклональная секреция, гипокомплементемия, более 5 фокусов лимфоидной инфильтрации МСЖ и одномоментная экспрессия двух маркеров дендритических клеток (CD21+, CD23+), идентифицированные нами ранее у пациентов с БШ и лимфомами [3, 17, 24], остаются и в настоящее время актуальными в практической медицине. Данные предикторы развития лимфом при БШ фигурируют во всех статьях, посвященных изучению лимфомагенеза при этом заболевании, тогда как другие предложенные предикторы не нашли подтверждения в последующих исследованиях, так же как и предложенные в последние 5 лет дорогостоящие и сложно выполнимые молекулярные и генетические предикторы [20–22]. Снижение процентного и абсолютного количества CD19+клеток в периферической крови у всех пациентов с БШ и лимфомами слюнных желез обнаружено в настоящем и предыдущем исследованиях [10] и, возможно, станет новым легкодоступным предиктором развития лимфом при этом заболевании. В настоящем исследовании основными предикторами развития MALT-лимфом при БШ, позитивной по АЦА, были значительное увеличение больших слюнных желез, выраженная инфильтрация малых слюнных желез, моноклональная секреция, повышенные уровни IgM и снижение C4-компонента комплемента.

Таким образом, настоящее исследование, как и ранее проведенные [10, 12, 26], демонстрирует, что у пациентов с изолированной БШ или БШ в сочетании с лимитированной формой ССД при отсутствии патогенетически обусловленного лечения в первые 10 лет развиваются лимфомы независимо от наличия РФ, анти-Ro/La-антител или АЦА. Наличие значительно увеличенных ОУСЖ, ПНЧСЖ и слезных желез требует обязательного проведения биопсии с определением В-клеточной клональности в свежей ткани, так как дифференциальная диагностика между начальными проявлениями MALT-лимфомы и доброкачественным ЛЭС представляет определенные трудности [11, 27], учитывая отсутствие специфической иммуноморфологической характеристики MALT-лимфом [9, 28].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Talal N., Moutsopoulos H.M., Kassan (Editors). Sjogren's Syndrome. Clinical and Immunological Aspects. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg. 1987;1–299. DOI: 10.1007/978-3-642-50118-0
2. Fox R.I., Fox C.M. (Editors). Sjögren's Syndrome: Practical Guidelines to Diagnosis and Therapy. Springer. 2011;1–506. DOI: 10.1007/978-1-60327-957-4
3. Сафонова Т.Н., Васильев В.И., Лихванцева В.Г. Синдром Шегрена: Руководство для врачей. Издательство Московского государственного университета; 2013;1–599. [Safonova T.N., Vasiliev V.I., Lihvanceva V.G. Sindrom SHyogrena: Rukovodstvo dlya vrachej [Sjögren's Syndrome: A Guide for Physicians]. Moscow State University Publishing House; 2013;1–599. (in Russian)]. ISBN 978-5-19-010836-1
4. Чальцев Б.Д., Васильев В.И., Пальшина С.Г. и соавт. Клинические и лабораторные особенности болезни Шегрена с антицентромерными антителами. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(4):431–439. [Chaltsev B.D., Vasilyev V.I., Palshina S.G., Torgashina A.V., Sokol E.V., Khvan Yu.I., Safonova T.N., Rodionova E.V., Gaiduk I.V., Borozdkin L.L. Clinical and laboratory features of anticentromere antibody-positive sjögren's syndrome. *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(4):431–439. (in Russian)]. DOI: 0.14412/1995-4484-2019-431-439
5. Notarstefano C., Croia C., Pontarini E. et al. A clinical and histopathological analysis of the anti-centromere antibody positive subset of primary Sjögren's syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2018;36 Suppl 112(3):145–149.
6. Baldini C., Mosca M., Della Rossa A. et al. Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk of lymphoma. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2013;31(2):272–280.
7. LeRoy E.C., Medsger T.A. Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J. Rheumatol*. 2001;28(7):1573–1576.
8. van 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;72(11):1747–1755. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
9. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Editors. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe T.S., Pieri S.A., Stein H., Thiele J. (Revised 4th edition). IARC: Lyon, 2017, 1–523.
10. Васильев В.И., Чальцев Б.Д., Городецкий В.Р. и др. Взаимосвязь болезни Шегрена, системной склеродермии и злокачественных онкогематологических заболеваний. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):126–136. [Vasil'ev V.I., Chal'tsev B.D., Gorodetskii V.R. et al. The relationship between Sjogren's syndrome, systemic sclerosis and lymphoproliferative diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(12):126–136. (In Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200443
11. 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):20–26. [Vasil'ev V.I., Logvinenko O.A., Probatova N.A. et al. The role of parotid gland biopsy in early detection of lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Terapevticheskii arkhiv*. 2009;81(6):20–26. (in Russian)]
12. Васильев В.И., Гайдук И.В., Пальшина С.Г. и др. Первичные онкогематологические заболевания, дебютирующие с поражения больших слюнных желез в ревматологической практике. *Современная ревматология*. 2019;13(1):44–51. [Vasilyev V.I., Gaiduk I.V., Palshina S.G., Gorodetsky V.R., Sokol E.V., Rodionova E.B., Burtseva M.V., Shornikova N.S., Probatova N.A., Kokosadze N.V., Pavlovskaya A.I., Kupryshina N.A., Safonova T.N. 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 Russian)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-44-51
13. Tsukamoto M., Suzuki K., Seta N., Takeuchi T. Distinct Clinical and Immunological Features of Anti-Centromere Antibody Positive Primary Sjögren's Syndrome: A Single Center Cross-Sectional Cohort Study [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(10).
14. Suzuki Y., Fujii H., Nomura H. et al. Impact of double positive for anti-centromere and anti-SS-a/Ro antibodies on clinicopathological characteristics of primary Sjögren's syndrome: a retrospective cohort study. *Mod. Rheumatol*. 2018;28(5):872–878. DOI: 10.1080/14397595.2017.1418164
15. Avouac J., Sordet C., Depinay C. et al. Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheumatol*. 2006;54(7):2243–2249. DOI: 10.1002/art.21922
16. Horimoto A.M.C., de Macedo Possamai V., da Costa I.P. Sjögren's Syndrome and Sicca Symptoms in Patients with Systemic Sclerosis. *J. Arthritis*. 2016;5:190. DOI: 10.4172/2167-7921.1000190
17. Васильев В.И. Болезнь Шегрена: клинико-лабораторные, иммуноморфологические проявления и прогноз. Авт. дис. д-ра мед. наук. Москва, 2007;1–46. [Vasil'ev V.I. Primary Sjogren's syndrome: clinical, laboratory and immunomorphological manifestations and

- prognosis. *Avt. dis. dokt. med. nauk. Moskva*, 2007:1–46. (in Russian)]
18. Ioannidis J.P., Vassiliou V.A., Moutsopoulos H.M. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002;46(3):741–747. DOI: 10.1002/art.10221
 19. Routsias J.G., Goules J.D., Charalampakis G., Tzima S., Papa-georgiou A., Voulgarelis M. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: an update on the pathogenesis and treatment. *Semin. Arthritis Rheum.* 2013;43(2):178–186. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.004
 20. Vivino F.B., Bunya V.Y., Massaro-Giordano G. et al. Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin. Immunol.* 2019;203:81–121. DOI: 10.1016/j.clim.2019.04.009
 21. Goules A.V., Tzioufas A.G. Lymphomagenesis in Sjögren's syndrome: Predictive biomarkers towards precision medicine. *Autoimmun. Rev.* 2019;18(2):137–143. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.08.007
 22. Kapsogeorgou E.K., Voulgarelis M., Tzioufas A.G. Predictive markers of lymphomagenesis in Sjögren's syndrome: From clinical data to molecular stratification. *J. Autoimmun.* 2019;104:102316. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102316
 23. Ekström Smedby K., Vajdic C.M., Falster M. et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood.* 2008;111(8):4029–4038. DOI: 10.1182/blood-2007-10-119974
 24. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицын Н.Н. и др. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена. *Онкогематология.* 2007;3:16–26. [Vasiliev V.I., Probatova N.A., Tupicyn N.N. et al. Lymphoproliferative Diseases in Sjogren's Syndrome. *Onkogematologia = Oncohematology.* 2007;3:16–26. (in Russian)]
 25. Gorodetskiy V.R., Klapper W., Probatova N.A., Vasilyev V.I., Rozhnova E.V. Simultaneous Occurrence of Rosai-Dorfman Disease and Nodal Marginal Zone Lymphoma in a Patient with Sjögren's Syndrome. *Case Rep. Hematol.* 2018;2018:7930823. Published 2018 Sep 16. DOI: 10.1155/2018/7930823
 26. Васильев В.И. и др. Первый опыт использования Ритуксимаба в лечении больных с синдромом и болезнью Шегрена. *Вестник Российской АМН.* 2009;2:3–10. [Vasil'ev V.I. et al. The first experience of using rituximab in the treatment of patients with primary and secondary Sjogren's syndrome. *Vestnik Rossijskoj AMN.* 2009;2:3–10. (in Russian)]
 27. Jordan R.C., Odell E.W., Speight P.M. B-cell monoclonality in salivary lymphoepithelial lesions. *Eur. J. Cancer B. Oral. Oncol.* 1996;32B(1):38–44. DOI:10.1016/0964-1955(95)00050-x
 28. Harris N.L. Lymphoid proliferations of the salivary glands. *Am. J. Clin. Pathol.* 1999;111(1 Suppl 1):S94–S103.

Поступила 07.04.2021

Информация об авторахЧальцев Б.Д. (Chaltsev B.D.) — <https://orcid.org/0000-0003-4188-3578>Васильев В.И. (Vasiliev V.I.) — <https://orcid.org/0000-0003-4350-1166>Пальшина С.Г. (Palshina S.G.) — <https://orcid.org/0000-0003-3898-9769>Городецкий В.Р. (Gorodetskiy V.R.) — <https://orcid.org/0000-0001-8428-1281>Торгашина А.В. (Torgashina A.V.) — <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>Шорникова Л.А. (Shornikova L.A.) — <https://orcid.org/0000-0002-2607-6041>Пробатова Н.А. (Probatova N.A.) — <https://orcid.org/0000-0002-3056-7062>

Кокосадзе Н.В. (Kokosadze N.V.) — ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Родионова Е.Б. (Rodionova E.B.) — <https://orcid.org/0000-0002-6123-2679>Сафонова Т.Н. (Safonova T.N.) — <https://orcid.org/0000-0002-4601-0904>Гайдук И.В. (Gaiduk I.V.) — <https://orcid.org/0000-0002-9759-4188>Новиков А.А. (Novikov A.A.) — <https://orcid.org/0000-0001-8099-3791>