

ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА

В.И. Васильев¹, Н.А. Пробатова², Н.Н. Тупицын², Е.Ю. Варламова³, О.А. Логвиненко¹,
А.М. Ковригина², Е.Н. Шолохова², М.В. Симонова¹, Т.Н. Сафонова⁴, В.Р. Городецкий²,
Н.В. Кокосадзе², А.М. Павловская², Т.Н. Кондратьева², И.В. Гайдук¹, З.Г. Кадагидзе²

¹НИИ ревматологии РАМН, Москва; ²РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва; ³ГНЦ РАМН, Москва; ⁴Институт глазных болезней РАМН, Москва

При длительном наблюдении 412 больных болезнью Шегрена — БШ (медиана 10 лет) у 46 (11,2%) женщин развились неходжкинские лимфомы (НХЛ). Средний возраст больных в период диагностики лимфом составил 55,3 года (от 24 до 82 лет). Медиана длительности течения БШ до развития лимфомы составила 17 лет. У 43 (93,3%) больных лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) идентифицированы как В-клеточные и у 3 (6,7%) — как Т-клеточные. Встречались все типы НХЛ, за исключением лимфом из клеток-предшественников, с преобладанием диффузных В-ККЛ (39%) и лимфом MALT-типа (21,7%). Выявлялись преимущественно нодальные НХЛ с экстранодальным поражением (52,2%), изолированные нодальные (21,8%) и экстранодальные (26%) встречались реже. Наиболее часто вовлекались при ЛПЗ лимфатические узлы (74%), слюнные железы (45,5%), легкие (26%), костный мозг (19,5%), печень (17,5%), селезенка (13%), слезные железы (6,5%) с редким поражением кольца Пирогова — Вальдейера, слизистой полости рта, яичника и головного мозга. Ig-секретирующий вариант лимфом наблюдался в 53,7% случаев. ЛПЗ развивались преимущественно у больных с системными проявлениями и поздней стадией БШ. Предикторами развития НХЛ при БШ являлись значительное увеличение околушных слюнных желез, смешанная моноклональная криоглобулинемия, генерализованная лимфаденопатия, наличие более 5 фокусов лимфоидной инфильтрации в биоптатах малых слюнных желез и тромбоцитопения ($p=0,024$, $p<0,001$). Длительный прием малых доз алкилирующих цитостатиков (лейкеран, циклофосфан) снижает вероятность развития ЛПЗ при БШ ($p<0,001$). 5-летняя выживаемость пациентов с ЛПЗ от момента постановки диагноза НХЛ составила 54% преимущественно за счет высокой смертности в группе больных с В-ККЛ.

Выживаемость пациентов БШ, имеющих и не имеющих ЛПЗ, после 20-летнего наблюдения статистически значимо различалась — 32 и 76% соответственно ($p<0,001$). Вероятность развития НХЛ после 40 лет течения БШ составляет 40%, что позволяет рассматривать это заболевание одновременно как аутоиммунное и лимфопролиферативное.

Ключевые слова: болезнь Шегрена, синдром Шегрена, лимфомы, лимфопролиферативные заболевания.

LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES IN PRIMARY SJOGREN'S SYNDROME

V. I. Vasiljev¹, N. A. Probatova², N. N. Tupitsyn², E. Y. Varlamova³, O. A. Logvinenko¹, A. M. Kovrigina², E. M. Sholohova², M. V. Simonova¹,
T. N. Safonova⁴, V. R. Gorodetsky², N. V. Kokosadze², A. M. Pavlovskaya², T. N. Kondratjeva², I. V. Gayduk¹, Z. G. Kadagidze².

¹Institute of Rheumatology of RAMS, ²N.N. Blokhin's Cancer Research Center, ³Hematology Center of RAMS, ⁴Institute of Eye Diseases of RAMS, Moscow

During long term follow up (median 10 years) of 412 patients with primary Sjogren's syndrome (pSS) 46; (11,2%) women developed non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Median pSS duration before development of NHL was 17 years. 43 (93,3%) patients had B-cell and 3 (6,7%) - T-cell NHL. All types of NHL were present except precursor cell lymphomas. Diffuse large B-cell lymphoma (LBCL) (39%) and MALT lymphomas (21%) prevailed. Nodal NHL with extranodal involvement (52,2%) were the most frequent. Nodal (21,8%) and extranodal (26%) lymphomas were less frequent. The most frequent target organs in lymphoproliferative disease (LPD) were lymph nodes (74%), salivary glands (45,5%), lungs (26%), bone marrow (19,5%), liver (17,5%), spleen (13%), lachrymal glands (6,5%). Waldeyer's throat ring (4%), oral cavity mucous membrane, ovary and brain (2%) were involved rarely. Immunoglobulin-secreting variant of lymphoma was revealed in 53,7% of cases. LPD developed predominantly in patients with systemic features and late stage of pSS. Significant increase of parotitis, mixed monoclonal cryoglobulinemia, generalized lymphadenopathy, presence of more than 5 focuses of lymphoid infiltration in small salivary glands biopsies and thrombocytopenia were predictors of NHL development in pSS ($p<0,001$). Prolonged treatment with small doses of alkylating cytostatic agents (leukeran, cyclophosphan) decreased risk of LPD development in pSS ($p<0,001$). 5-year survival of patients from the moment LPD was diagnosed was 54% mainly due to high mortality in the group of patients with LCL. Survival of pSS patients with and without LPD significantly differed ($p<0,001$): after 20-year follow up survival was 32% in group with LPD and 76% in group without LPD. Probability of NHL development after 40-year course of pSS was 40% what allows to consider this disease simultaneously autoimmune and lymphoproliferative.

Key words: primary Sjogren's syndrome, non-Hodgkin's lymphoma, lymphoproliferative diseases.

Болезнь Шегрена (БШ), или первичный синдром Шегрена в зарубежной литературе (H.S. Sjogren — шведский офтальмолог, 1899—1986), — системное заболевание неизвестной этиологии, характерной чертой которого является хронический аутоиммунный и лимфопролиферативный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиаладенита и сухого кератоконъюнктивита [1—4].

Синдром Шегрена (СШ), или вторичный синдром Шегрена в зарубежной литературе, — поражение слюнных и слезных желез, развивающееся у 5—25% больных с системными заболеваниями соединительной ткани, ча-

ще — ревматоидным артритом, у 50—75% больных с хроническими аутоиммунными поражениями печени и щитовидной железы (хронический активный гепатит, первичный билиарный цирроз печени, аутоиммунный тиреоидит Хашимото) и реже при других аутоиммунных заболеваниях [3, 5].

БШ включена в группу диффузных болезней соединительной ткани, хотя, учитывая первичные органы-мишени (экзокринные эпителиальные железы), стоит ближе к группе органоспецифических аутоиммунных заболеваний, таких как тиреоидит Хашимото. Распространенность БШ варьирует от 0,1 до 3,3% в об-

шей популяции и от 2,8 до 4,8% среди лиц старше 50 лет [6–8]. Заболевание встречается у женщин в 10–25 раз чаще, чем у мужчин. Дебютирует обычно в возрасте 20–50 лет и реже наблюдается у детей [3, 9]. Поликлональная активация В-клеток приводит к появлению большого количества аутоантител, направленных против различных органоспецифических и неорганоспецифических аутоантигенов [1–3, 5, 7, 10]. При этом заболевании нередко обнаруживаются различные варианты цитопений, диспротеинемические нарушения и моноклональные гаммапатии. Основными лабораторными нарушениями при БШ являются гипергаммаглобулинемия (70–80%) преимущественно за счет поликлональных IgA, IgG (50–60%), значительно реже — за счет поликлональных IgM и моноклональных Ig (15%), обнаружение ревматоидного фактора (РФ), антинуклеарного фактора (АНФ) и антиядерных Ro/La антител (90–100%), криоглобулинемии (20–30%) с наличием моноклонального компонента у трети больных [2, 5, 9–11]. Рецидивирующая криоглобулинемическая пурпура (рис. 1) с обнаружением моноклональных Ig, обладающих активностью РФ в криопреципитатах, является маркером прогностически неблагоприятной формы деструктивного васкулита при этом заболевании и нередко появляется за долгие годы до развития лимфом [11, 12]. БШ может протекать как органоспецифическое аутоиммунное нарушение (аутоиммунная экзокринопатия), но большинство больных имеют системные проявления с вовлечением суставов, мышц, сосудов, легких, почек, нервной системы и лимфоузлов [1, 2, 4, 5, 9].

Большинство исследователей рассматривают БШ как следствие иммунопатологических реакций на вирусные антигены. Потенциальными этиологическими кандидатами являются сиамотропные (цитомегаловирус, вирус Эпштейна — Барр, вирус герпеса VI) и лимфотропные (ВИЧ, Т-лимфотропный вирус I типа) вирусы. Выделение вирусных частиц из пораженной ткани слюнных желез, наличие антивирусных антител, а также молекулярной мимикрии между вирусами и аутоантигенами предполагает возможное участие вирусов. Тем не менее прямых доказательств вирусной этиологии заболевания не существует [3, 10, 13, 14].

БШ является природной моделью развития лимфопролиферации. Первоначально лимфоидные инфильтраты в железистых тканях синтезируют поликлональные Ig, позднее в 15–20% случаев обнаруживается синтез олиго- и моноклональных Ig, в дальнейшем развиваются различные варианты неходжкинских лимфом (НХЛ). Сравнительно редко наблюдается одновременное развитие лимфомы и БШ [9, 15–19].

Первое наблюдение S. Rothman и соавт. (1951), что злокачественная лимфома может осложнять течение БШ, в дальнейшем было подтверждено многочисленными сообщениями [5, 11, 15, 16, 20–22]. Описаны различные гистологические типы НХЛ, развивающиеся у боль-

ных БШ, включая фолликулярные лимфомы, лимфомы зоны мантии и маргинальной зоны лимфоузлов, диффузные крупноклеточные лимфомы (ДККЛ) и, особенно часто, MALT-лимфомы (из связанной со слизистыми оболочками лимфоидной ткани), а также плазмцитомы [9, 11, 14, 16–21, 23–25]. Ранее опубликованные результаты, полученные при наблюдении небольших групп больных БШ, указывают на возможность развития лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) у 4–10% пациентов [1, 2, 5]. Риск развития злокачественных лимфом при БШ в 44 раза выше, чем в общей популяции [22]. В 1999 г. 8 европейских ревматологических центров опубликовали результаты совместного исследования, которое включало 33 больных БШ, имеющих НХЛ [18]. Авторы пришли к заключению, что у 4,3% больных БШ



Рис. 1. Рецидивирующая криоглобулинемическая пурпура при БШ

развиваются лимфомы, преимущественно маргинальной зоны (48,5%), которые чаще обнаруживаются в слюнных железах (54,6%).

Цель настоящего исследования — представить частоту и гистологические типы ЛПЗ, развившиеся у 46 больных БШ, дать развернутую клинко-лабораторную характеристику ЛПЗ, оценить влияние предшествующей терапии БШ на развитие лимфоидных неоплазий и показать выживаемость больных БШ с различными вариантами злокачественных опухолей, происходящих из лимфоидной ткани.

Материалы и методы

В настоящее исследование включены 412 больных БШ (406 женщин, 6 мужчин), находившихся под наблюдением в Институте ревматологии РАМН в период 1975–2005 гг. Обязательным критерием включения было наблюдение не менее 5 лет после первого обследования и постановки диагноза БШ (406 больных, медиана наблюдения 10 лет с колебаниями от 5 до 30 лет). В исследование также были включены 6 больных БШ, умерших в указанный временной период до пяти лет от начала наблюдения. Пациенты неоднократно поступали в клинику Института ревматологии РАМН на протяжении всего периода заболевания и проходили общепринятое клинко-инструментальное и лабораторное обследование. Началом наблюдения считалось первое обследование, в результате которого был установлен диагноз БШ, окончанием — последнее обследование в Институте ревматологии или летальный исход.



Рис. 2. Значительное увеличение ОУЖ при БШ

У 46 больных БШ диагностированы различные варианты ЛПЗ, из них у 16 диагноз БШ и ЛПЗ был поставлен одновременно при первом обследовании в Институте ревматологии. Больные имели длительное

Таблица 1. Частота различных вариантов злокачественных ЛПЗ у больных БШ ($n=46$)

Вариант	Абс.	%
ККЛ (В-ДККЛ-18, Т-ККЛ-1)	19	41,2
MALT-лимфома	10	21,7
Лимфома маргинальной зоны селезенки	1	2,2
Фолликулярная лимфома	5	11
Макроглобулинемия Вальденстрема	2	4,3
Лимфома из клеток мантийной зоны	2	4,3
Солитарная нодулярная плазмоцитома	2	4,3
В-ХЛЛ	1	2,2
Лимфоплазмочитарная лимфома	1	2,2
В-клеточная лимфома, неклассифицируемая, малой слюнной железы	1	2,2
Т-клеточная лимфома малой слюнной железы	1	2,2
Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная (Леннерта)	1	2,2

течение БШ до развития и диагностики ЛПЗ. У 6 из 46 больных диагноз лимфомы впервые верифицирован на аутопсии.

Диагноз, варианты течения и стадии БШ устанавливали на основании разработанных в Институте ревматологии РАМН классификационных критериев [3, 6]. Диагноз БШ ставился на основании одновременного поражения глаз (сухой кератоконъюнктивит) и слюнных желез (паренхиматозный паротит с полостями в паренхиме более 1 мм), нередко в сочетании с сиалодохитом, сопровождающимся снижением стимулированной аскорбиновой кислотой саливации менее 2,5 мл за 5 мин и наличием лимфогистиоцитарной инфильтрации в среднем 100 и более клеток в поле зрения микроскопа при исследовании биоптатов четырех малых слюнных желез нижней губы у больных с иммунологическими нарушениями (обнаружение в крови высоких титров ревматоидных и антинуклеарных факторов и антиядерных Ro/La антител). Больные, у которых в процессе динамического наблюдения развились клинические и серологические признаки, характерные для других аутоиммунных заболеваний (больные с СШ), не включались в настоящее исследование. Стадии БШ ставились на основании сиалографической картины поражения слюнных желез и только при наличии буллезно-нитчатого кератита, поздняя стадия заболевания диагностировалась на основании офтальмологического необратимого проявления заболевания. Под увеличением околоушных слюнных желез (ОУЖ) II степени подразумевалось значительное увеличение ОУЖ («мордочка хомяка»; рис. 2), под увеличением ОУЖ I степени — незначительное их увеличение, определяемое только пальпаторно.

При подозрении на развитие ЛПЗ больным проводили гистологическое исследование биоптатов лимфатических узлов ($n=32$), ОУЖ ($n=16$), малых слюнных желез губы ($n=46$), легких ($n=2$), селезенки ($n=1$), секционного материала (головной мозг, $n=1$; лимфатические узлы, $n=6$; легкие, $n=5$; печень, $n=3$), трепанобиоптатов костного мозга, а также подсчет миелограмм. Из 46 больных с ЛПЗ 38 больным проведено иммуноморфологическое исследование биопсированного материала (диагноз лимфом, установленных до 1990 г., базировался только на гистологических данных). Биоптаты и блоки малых слюнных желез и ОУЖ, лимфоузлов оценивали гистологически. Иммунофенотип опухолевых лимфоцитов определяли иммунофлюоресцентным методом со стандартными панелями моноклональных антител, а парафиновые срезы изучались иммунопероксидазным методом [17]. В некоторых случаях 2 метода были использованы для более точного определения иммунофенотипа опухолевых клеток. Трепанобиоптаты костного мозга оценивали у всех больных с ЛПЗ. В отдельных случаях проводили иммуноморфологическое исследование препаратов костного мозга, изучали иммунофенотип опухолевых клеток в периферической крови.

Для выявления и типирования моноклональных Ig или их фрагментов использовали электрофорез сыворотки крови и концентрированной мочи в геле агарозы с последующей денситометрией электрофореграмм, иммунофиксацию и иммуноэлектрофорез с моноспецифическими антисыворотками.

Совокупность клинических, морфологических, иммунофенотипических характеристик опухолей лимфоидной ткани оценивали на основании классификации ВОЗ (2001). Стадии ЛПЗ установлены в соответствии с классификацией, принятой в Ann-Arbor [26].

Статистический анализ. Сравнение качественных переменных было выполнено с помощью двустороннего точного критерия Фишера, критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. В случае множественных сравнений применялась поправка Бонферрони. Анализ выживаемости и вероятности развития ЛПЗ выполняли методом Каплана – Майера. Лог-ранговый критерий использован для сравнения вероятности выживания в подгруппах пациентов. Вычисляли 95% доверительный интервал (95% ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ данных выполнен с использованием программы STATISTICA 6.0.

Результаты

У 46 (11,2%) из 412 больных БШ, наблюдавшихся в Институте ревматологии РАМН (медиана наблюдения 10 лет), диагностированы ЛПЗ. Все ЛПЗ развились у женщин в возрасте от 24 до 82 лет. Средний возраст в период диагностики ЛПЗ составил 55,3 года. Медиана длительности течения БШ до развития ЛПЗ – 17 лет (от 1 до 38 лет). Только у одной больной 67 лет с лимфомой из клеток зоны мантии наблюдалось одновременное развитие БШ и лимфомы.

У 43 (93,3%) больных ЛПЗ идентифицированы как В-клеточные и у 3 (6,7%) – как Т-клеточные: анапластическая крупноклеточная лимфома с 0-клеточным фенотипом – 1, неспецифицированная лимфома лимфоузлов и слюнных желез (Леннерта) – 1, периферическая Т-клеточная лимфома малой слюнной железы – 1. Лимфомы на основании иммуноморфологической характеристики были разделены на 3 группы: 1-я группа ($n=19$) – крупноклеточные лимфомы (ККЛ), 2-я ($n=11$) – лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ), 3-я ($n=16$) – все другие типы ЛПЗ. В табл. 1 представлена частота различных вариантов ЛПЗ, диагностированных у больных БШ. Диффузные В-ККЛ верифицированы у 18 больных (в 6 случаях на аутопсии). Клиническая и иммунохимическая характеристика ЛПЗ по группам представлена в табл. 2. В 1-й группе преобладали нодальные лимфомы с экстранодальным поражением – 11 (58%), реже встречались только нодальные – 6 (31,5%) и в двух случаях (10,5%) диагностированы экстранодальные лимфомы (легких – 1, ОУЖ – 1). Анапластические ККЛ наблюдались у двух больных:

Таблица 2. Клиническая и иммунохимическая характеристика ЛПЗ у больных БШ

Признак	1-я группа (ККЛ; $n=19$)	2-я группа (ЛМЗ; $n=11$)	3-я группа (другие типы ЛПЗ; $n=16$)
Нодальное + экстранодальное поражение	11	4	9
Нодальное поражение	6	—	4
Экстранодальное поражение	2	7	3
Лимфатические узлы	17	4	13
Слюнные железы	5	8	8
Легкие	10	1	1
Костный мозг	4	1	4
Печень	4	—	4
Селезенка	1	1	4
Слезные железы	—	3	—
Кольцо Пирогова – Вальдейера	1	—	1
Головной мозг	1	—	1
Слизистая полости рта	1	—	—
Яичники	—	—	1
В-клеточные симптомы	16	1	7
Моноклональная секреция Ig в сыворотке крови и/или в моче	10	4	8
Поликлональная секреция Ig в сыворотке крови и/или в моче	5	7	7
Стадии по Ann-Arbor:			
I–II	2	7	6
III	1	—	1
IV	16	4	9

нодальный вариант у больной с фенотипом В-клеточной лимфомы и нодальный с экстранодальным поражением у больной с 0-клеточным фенотипом лимфомы. 2-я группа больных с ЛМЗ представлена 10 MALT-лимфомами и одним случаем лимфомы маргинальной зоны селезенки. Экстранодальное поражение диагностировано у 7 (63,5%) больных и нодальное с экстранодальным вовлечением – у 4 (36,5%). В 3-ю группу включены различные варианты ЛПЗ: хронический лимфолейкоз – 1, макроглобулинемия Вальденстрема – 2, лимфома из клеток зоны мантии – 2, фолликулярная лимфома – 5, экстрамедуллярная солитарная нодальная плазмцитомы – 2, лимфоплазмцитарная лимфома – 1, недифференцированная В-мелкоклеточная лимфома – 1, неспецифицированная лимфома (Леннерта) – 1, Т-клеточная лимфома малой слюнной железы – 1. Нодальные и экстранодальные поражения наблюдались у 9 (57%) больных, поражение только лимфоузлов – у 4 (24,5%), а в 3 (18,5%) случаях диагностированы В- и Т-лимфомы малых слюнных желез и макроглобулинемия Вальденстрема с поражением только костного мозга.

Таблица 3. Характеристика больных БШ, имеющих ЛПЗ (n=46)

Признак	Число больных абс.	%
Вариант течения заболевания подострый/хронический	37/9	80,4/19,6
Сухой конъюнктивит/кератоконъюнктивит	10/36	21,7/78,3
Массивное увеличение ОУЖ	32	69,6
Рецидивирующий паротит	12	26,1
Ксеростомия III степени (< 0,5 мл/10 мин)	40	87
Фокусы лимфоидной инфильтрации в биоптатах малых слюнных желез (> 4+ в поле зрения микроскопа)	19 (n=25)	76
Поражение суставов	22	47,8
Синдром Рейно	10	21,7
Пурпура криоглобулинемическая/ гипергаммаглобулинемическая	13/4	28,6/8,7
Васкулит слизистой рта	5	10,9
Васкулитные язвы голеней	5	10,9
Васкулит (подтвержденный в биоптатах кожи)	19	41,3
Генерализованная лимфаденопатия	32	69,6
Спленомегалия	17	37
Выпотной серозит	11	24
Интерстициальный пневмонит	42	91,3
Фокусы лимфоидной инфильтрации в легких	21	45,7
В-клеточные симптомы	25	52,5
Поражение почек (канальцев/ клубочков)	21/2	45,7/4,3
Хроническая почечная недостаточность	5	10,9
Поражение периферической/центральной нервной системы	15/2	32,6/4,3
Аутоиммунный тиреоидит	11 (n=14)	78,6
Анемия (гемоглобин < 110 г/л)	20	43,5
Тромбоцитопения (< 100 тыс/мкл)	5	10,9
Лейкопения (< 4000/мкл)	19	41,3
СОЭ > 15 мм/ч	40	87
Гиперпротеинемия (> 85,0 г/л)/ гипопротеинемия (< 65,0 г/л)	10/11 (n=42)	23,8/26,2
Гипер/гипогамаглобулинемия (> 22%/< 13%)	20/11 (n=42)	47,6/26,2
Криоглобулины (> 2+)	22	47,8
Смешанная моноклональная криоглобулинемия	6 (n=41)	14,4
Моноклональные Ig в сыворотке и/или белок Бенс-Джонса в моче	14 (n=41)	33,6
Биклональная секреция Ig	2 (n=41)	4,9
Дефицит поликлональных Ig	17 (n=42)	40,5
АНФ	21 (n=42)	50
Ro/La антиядерные антитела	11 (n=13)	84,6
РФ (> 1/80)	34 (n=45)	75,6

В нашем исследовании преобладали одновременно выявляемые нодальные и экстранодальные поражения (46; 52,2%), изолированные нодальные и экстранодальные лимфомы наблюдались приблизительно с одинаковой частотой — 21,8 и 26% соответственно. Наиболее часто при ЛПЗ вовлекались лимфатические узлы (74%), слюнные железы (45,5%), легкие (26%), костный мозг (19,5%), печень (17,5%), селезенка (13%), слезные железы (6,5%), крайне редко диагностировалось поражение кольца Пирогова — Вальдейера (4%), слизистой полости рта, а также яичника и головного мозга (2%).

Моноклональная секреция Ig в сыворотке крови и/или моче обнаружена у 22 (53,7%) из 41 обследованного при диагностике различных вариантов В-клеточных ЛПЗ.

Одна из больных при первом обследовании имела симптоматику Т-клеточной лимфомы, подтвержденную биопсией шейного лимфоузла на фоне генерализованного криоглобулинемического васкулита. Отмечались значительное увеличение ОУЖ и поднижнечелюстных слюнных желез, генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, лихорадка с профузными потами, значительное снижение массы тела, криоглобулинемическая пурпура и поражение почек. Проводилась интенсивная терапия (двойная фильтрация плазмы в комбинации с пульс-терапией высокими дозами метилпреднизолона и циклофосфана) и последующая 11-летняя терапия малыми дозами кортикостероидов и циклофосфана (400 мг ежемесячно). Через 11 лет у этой больной диагностирована анапластическая ККЛ с 0-клеточным фенотипом. До развития ЛПЗ малые дозы цитостатиков (циклофосфан 200–400 мг в месяц или лейкеран 2–4 мг/сут) длительно получали еще двое больных БШ. Однократные курсы интенсивной терапии (плазмаферез + пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфаном) проводились трем больным с язвенно-некротическим васкулитом на фоне криоглобулинемии, в дальнейшем эти больные принимали только малые дозы преднизолона (5 мг в день или через день). 6 больных БШ до разви-

Таблица 4. Сравнительный анализ клинических, морфологических и лабораторных признаков у больных БШ с отсутствием и наличием ЛПЗ ($n=392$)

Признаки, наблюдавшиеся у больных БШ до развития ЛПЗ	БШ без ЛПЗ ($n=362$), абс.	%	БШ с ЛПЗ ($n=30$), абс.	%	p (двусторонний точный критерий Фишера)
Массивное увеличение ОУЖ	132	36,6	22	73,3	<0,001
Рецидивирующая криоглобулинемическая пурпура	35	9,7	10	33	<0,001
Генерализованная лимфаденопатия	51	14,1	11	36,7	0,003
Полинейропатия	55	15,2	10	33,3	0,019
Тромбоцитопения (<100 тыс/мкл)	6 ($n=357$)	1,7	3 ($n=29$)	10,3	0,024
Смешанная моноклональная криоглобулинемия	11 ($n=98$)	11	9 ($n=15$)	64,35	<0,001
Фокусы лимфоидной инфильтрации в биоптатах малых слюнных желез >5+	44 ($n=177$)	24,9	9 ($n=16$)	56,2	0,015
Длительное использование цитостатической терапии	144	39,8	3	10	<0,001

Примечание. Приведены только данные, по которым получены статистически значимые различия.

тия ЛПЗ принимали только малые дозы преднизолона. Остальные больные БШ до развития ЛПЗ получали заместительную терапию (различные варианты искусственных слез и орошения полости рта), т.е. имело место естественное течение БШ. Таким образом, до развития ЛПЗ 6 (13%) больных БШ получали цитостатическую терапию циклофосфаном, но лишь 3 (6,5%) больных принимали препарат длительно, 6 (13%) больных принимали только малые дозы преднизолона, у 34 (74%) больных имело место естественное течение БШ.

Основные клиничко-лабораторные проявления у больных БШ на момент диагностики ЛПЗ представлены в табл. 3. ЛПЗ развивались преимущественно у больных с подострым вариантом и поздней стадией БШ, имевших значительные функциональные нарушения слюнных/слезных желез. Массивное увеличение ОУЖ и значительная лимфоплазмочитарная инфильтрация (более 200 клеток в поле зрения микроскопа) в биоптатах малых слюнных желез наблюдались у 2/3 больных. Большинство больных имели различной тяжести системные проявления заболевания. Высокая частота сосудистых поражений (синдром Рейно, гипергаммаглобулинемическая, криоглобулинемическая пурпура, язвенно-некротические высыпания), генерализованная лимфаденопатия, спленомегалия, фокусы лимфоидной инфильтрации в легких и симптомы интоксикации (лихорадка выше 38°C , профузные ночные поты, снижение массы тела) отмечены у больных БШ с ЛПЗ. Анемия, лейкопения, гипопропротеинемия с гипогаммаглобулинемией, снижение уровней криоглобулинов, титров РФ и развитие дефицита отдельных поликлональных Ig наблюдались у больных БШ в период развития ЛПЗ. Следует отметить, что эти лабораторные нарушения были присущи больным 1-й группы (ККЛ), значительно реже — больным 3-й группы (все другие типы ЛПЗ) и практически не наблюдались во 2-й группе (ЛМЗ).

В табл. 4 представлены клинические, лабораторные и морфологические признаки, имевшие статистические различия, у 392 больных БШ с и без ЛПЗ при первом обследовании в Институте ревматологии (на

момент начала наблюдения). Как видно из таблицы, у больных БШ с ЛПЗ по сравнению с больными без ЛПЗ в анамнезе массивное увеличение ОУЖ встречалось чаще на 36,7%, васкулит, клинически проявляющийся рецидивирующей криоглобулинемической пурпурой, — на 23,6%, полинейропатия — на 18,1%, генерализованная лимфаденопатия — на 22,6%. По другим анализируемым параметрам (минимальное увеличение ОУЖ, регионарная лимфаденопатия, спленомегалия, гипергаммаглобулинемическая пурпура, язвы голей/слизистой полости рта, неспецифические кожные высыпания, поражение суставов, желудочно-кишечного тракта, серозных оболочек, легких, почек) статистически значимых различий между группами не наблюдалось. У двух больных рецидивирующая гипергаммаглобулинемическая пурпура за долгие годы предшествовала развитию макроглобулинемии Вальденстрема. Получено убедительное подтверждение различий в частоте тромбоцитопении, смешанной моноклональной криоглобулинемии в группах больных с ЛПЗ и без ЛПЗ. Величина этих различий составила 8,6 и 48,8%. Различия в частоте других лабораторных параметров (анемия, лейкопения, повышение СОЭ, гипергаммаглобулинемия, поликлональная криоглобулинемия, АНФ, РФ, Ro/La антиядерные антитела) были статистически незначимыми. Следует отметить, что больные с ЛПЗ на 31,3% чаще имели более 5+ фокусов лимфоидной инфильтрации (1 фокус равен 50 клеткам в поле зрения микроскопа при оценке в среднем четырех желез) в биоптатах малых слюнных желез в дебюте БШ до развития лимфом.

Длительный прием малых доз алкилирующих цитостатиков не способствовал развитию в будущем ЛПЗ, а возможно, предотвращал или задерживал их развитие на многие годы. Мы проанализировали 3 группы больных в зависимости от терапии БШ. Больные 1-й группы ($n=147$) в течение 5–11 лет получали цитостатическую терапию: 113 больных — малые дозы лейкерана (2–4 мг/сут) или циклофосфана (400–800 мг/мес) и 34 больных — пульс-терапию циклофосфаном (кумулятивная доза достигала 3 г в месяц) на фоне приема ма-

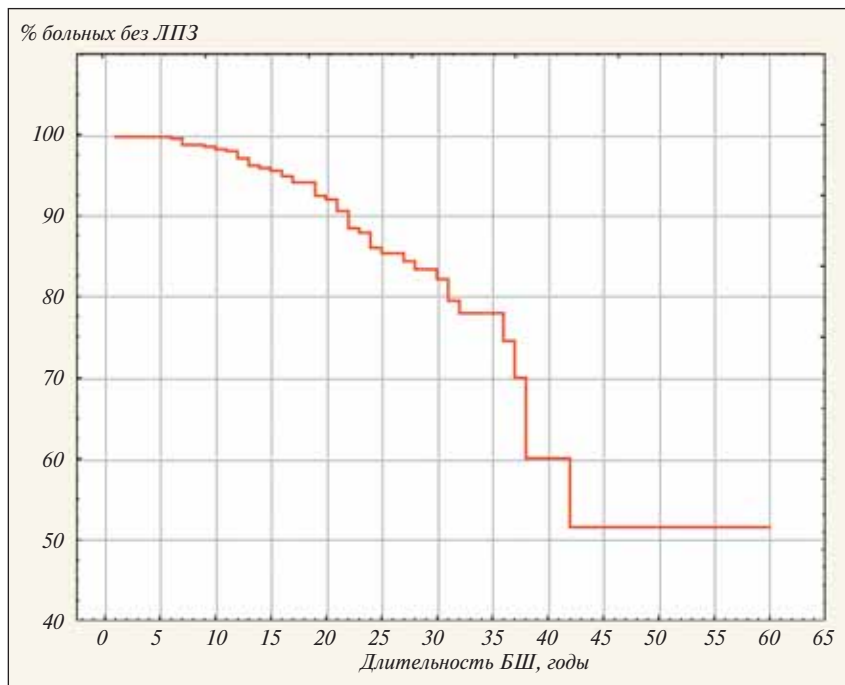


Рис. 3. Кривая Каплана — Майера, показывающая вероятность развития ЛПЗ у больных БШ

лых доз лейкерана или циклофосфана. В 1-й группе ЛПЗ были диагностированы у 3 (2%) больных: у двух получавших лейкеран и у одного леченного циклофосфаном. Больные 2-й группы ($n=151$) получали только малые дозы кортикостероидов (преднизолон 5 мг/сут); в этой группе отмечено 9 (6%) случаев ЛПЗ. 3-ю группу составили 114 больных с естественным течением БШ; в ней ЛПЗ диагностированы у 34 (29,8%) больных. Сравнимые группы больных были сопоставимы по возрасту, длительности БШ, клинико-лабораторным параметрам. В 3-й группе ЛПЗ развивались на 27,2%

чаще, чем в 1-й группе, и на 23,3% ($\chi^2=24,77$; $p<0,001$) чаще, чем во 2-й. Между 1-й и 2-й группами статистически значимых различий не выявлено ($\chi^2=2,03$; $p=0,154$). Полученные результаты позволяют утверждать, что длительный прием малых доз алкилирующих цитостатиков (лейкеран, циклофосфан) не способствует увеличению частоты, а возможно, уменьшает вероятность развития ЛПЗ при БШ.

Анализ вероятности развития ЛПЗ ($n=46$) с помощью метода Каплана — Майера показывает, что после 10–20–30–40 лет течения БШ ЛПЗ могут развиваться у 1,8–8–18–40% больных соответственно (рис. 3).

В 1-й группе (ККЛ) из 19 больных 16 умерли в течение 6 мес после постановки диагноза лимфомы (8 больных во время проведения полихимиотерапии — ПХТ), 8 больных до начала ПХТ в различных онкогематологических учреждениях). У двоих больных с В-ДККЛ (1 год, 9 лет) и у одной с анапластической ККЛ с фенотипом В-клеток (6 лет) наблюдается полная ремиссия лимфомы. Из 2-й группы (ЛМЗ) живы все больные и продолжают наблюдаться в настоящее время: двое больных получили различные варианты терапии в РОНЦ РАМН, 9 больных получают монохимиотерапию и наблюдаются в Институте ревматологии РАМН. В 3-й группе в течение 5-летнего наблюдения умерли 3 (В-хронический лимфолейкоз — 1, неспецифицированная Т-клеточная лимфома — 1, фолликулярная лимфома — 1). Остальные 13 больных живы. Трое больных имеют полную ремиссию (Т-клеточная лимфома малой слюнной железы — 11 лет ремиссии, макроглобулинемия Вальденстрема — 13 лет, лимфоплазмочитарная лимфома — 15 лет), трое получают монохимиотерапию в Институте ревматологии РАМН (макроглобулинемия Вальденстрема — 1, плазмочитома — 1, В-клеточная недифференцированная лимфома слюнных желез — 1). В РОНЦ РАМН наблюдаются и получают ПХТ 5 больных (лимфома зоны мантии — 1, фолликулярная лимфома — 4), двое больных наблюдаются в гематологических отделениях городских больниц (солитарная плазмочитома — 5 лет частичной ремиссии после ПХТ, лимфома зоны мантии — 2 года полной ремиссии после ПХТ).

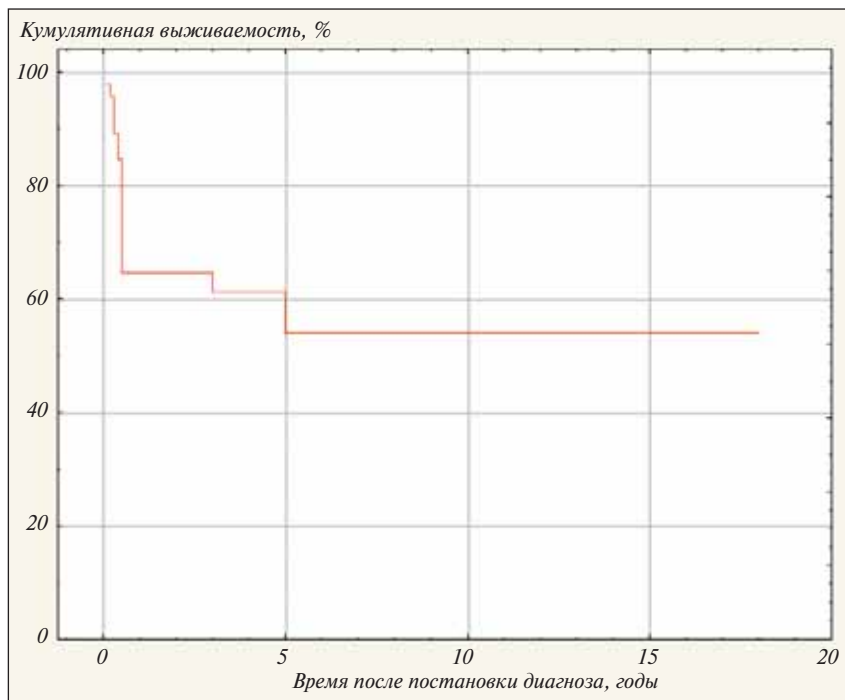


Рис. 4. Выживаемость пациентов с ЛПЗ после постановки диагноза

5-летняя выживаемость пациентов с ЛПЗ ($n=46$) от момента постановки диагноза лимфомы состав-

вила 54%. Кривая Каплана — Майера демонстрирует выживаемость пациентов с ЛПЗ после постановки диагноза (рис. 4). Выживаемость в трех группах лимфом: во 2-й группе (ЛМЗ) живы все (медиана наблюдения 5 лет), имеется существенное различие между выживаемостью в 1-й и 3-й группах ($p < 0,001$). Выживаемость больных БШ, имеющих (n=46) и не имеющих ЛПЗ (n=366), статистически значимо различается ($p < 0,001$; имеется существенное различие выживаемости в зависимости от длительности БШ, $p < 0,001$). На рис. 5 представлены кривые Каплана — Майера, показывающие вероятность выживания больных БШ после начала наблюдения.

Обсуждение

Аутоиммунные и злокачественные ЛПЗ тесно связаны друг с другом [12, 27–29]. Лимфомы развиваются нередко при длительном течении ревматоидного артрита, системной красной волчанки, при тиреоидите Хашимото и особенно часто при БШ [11, 12, 16–18, 22]. При НХЛ нередко наблюдаются различные аутоиммунные нарушения [19, 29, 30]. Настоящее исследование является первым в мировой практике, посвященным изучению различных вариантов ЛПЗ, развивающихся при длительном течении БШ, с использованием современных иммуноморфологических и иммунохимических методов исследования для верификации диагноза НХЛ. Из 46 больных БШ с ЛПЗ у 43 (93,3%) развились преимущественно В-клеточные варианты ЛПЗ и крайне редко наблюдалось развитие Т-клеточных НХЛ, что согласуется с данными большинства исследователей, изучавших развитие лимфом при СШ и БШ [2, 14, 18–20, 22, 24, 25]. В двух случаях мы наблюдали развитие Т-НХЛ в малых и больших слюнных железах. Отдельные случаи Т-клеточных НХЛ описывались в литературе при СШ, но данные о развитии болезни Ходжкина (1 случай) и ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы (4 случая) в группе 20 больных БШ и 5 больных СШ с ЛПЗ приводятся только в обзорной статье Y. Masaki и соавт. [31]. Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома встретилась у одной больной в нашем исследовании, после 11 лет наблюдения развилась анапластическая ККЛ с 0-фенотипом. Большинство исследователей указывают на преобладание Т-клеточной инфильтрации в слюнных/слезных железах при БШ, при этом обращают внимание на редкое развитие Т-клеточных лимфом [13, 19, 23]. Анализ иммуноморфологии биоптатов малых слюнных желез в нашей группе больных показал преобладание В-клеточной инфильтрации и значительной плазматизации в период развития лимфом [9, 17, 32], что, по-видимому, связано с длительностью течения БШ до развития ЛПЗ (средняя длительность 17 лет).

Высокая частота развития ЛПЗ в нашем исследовании (11%) близка к данным K. Bloch и соавт. [5], J. Hernandez и соавт. [33], A. Kruize и соавт. [7], но значи-

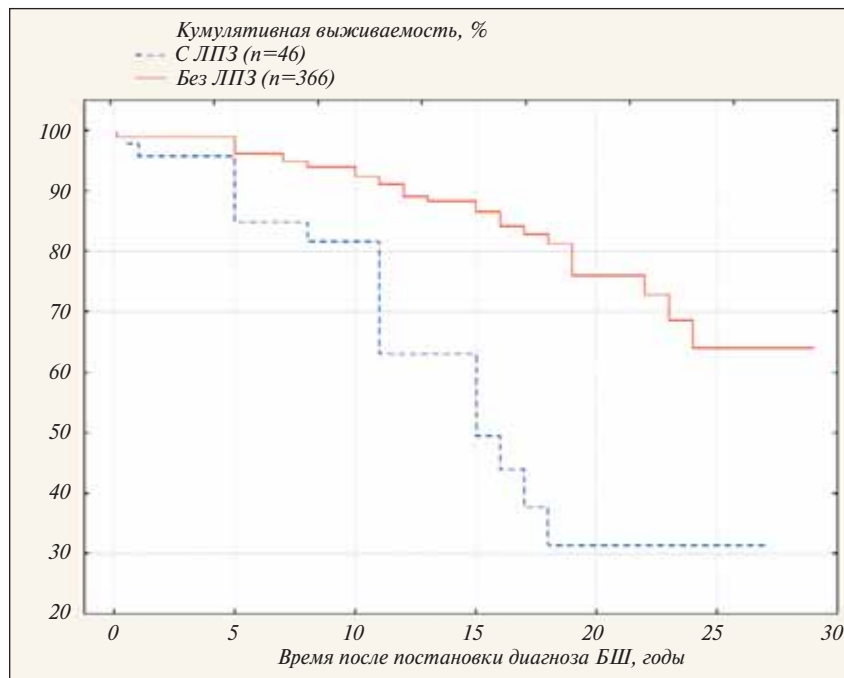


Рис. 5. Выживаемость больных БШ, имеющих и не имеющих ЛПЗ

тельно больше, чем в опубликованных сообщениях о группах больных БШ с коротким периодом наблюдения, анализируемых в обзорной статье J. Anaya и соавт. [19]. Только в статье R. Marx и соавт. [34] преобладали экстранодальные лимфомы ОУЖ (16,5%), но авторы проводили сравнительное исследование эффективности использования биопсии малых и больших слюнных желез в диагностике у 30 больных с предполагаемым диагнозом БШ. В нашем исследовании мы столкнулись со всеми видами НХЛ, развивающимися в процессе В-клеточной дифференцировки, за исключением лимфом из клеток-предшественников. Интересно отметить наличие в наших наблюдениях двух экстрамедуллярных солитарных нодальных лимфом, которые считаются редкостью в мировой практике. Только на 3 случая такого типа лимфопрлиферации при СШ ссылаются S. Sugai и соавт. [23], анализируя публикации в японских изданиях. Распространенность БШ/СШ (0,1–3,3% в общей популяции и 2,4–4,8% среди лиц старше 50 лет) позволяет предположить более частую диагностику этого варианта лимфом в будущем [6,8]. M. Voulgarelis и соавт. [18], анализируя материалы восьми европейских ревматологических центров, пришли к выводу, что лимфомы развиваются у 4,3% больных СШ. Преобладают НХЛ маргинальной зоны (48,5%) экстранодального типа (78,8%) с наиболее частой локализацией в слюнных железах. В Испании у 400 больных БШ диагностировано 7 (2%) лимфом [30] при наличии моноклональной секреции в сыворотке крови у 22% пациентов. Следует отметить, что используемые для диагностики СШ европейские критерии позволяют поставить диагноз БШ лицам без четких признаков аутоиммунного заболевания [6], а биопсия малых слюнных желез как «золотой стандарт» объективной верификации стоматологических проявлений заболевания может давать отрицательный результат у 50% больных [34]. Нашим больным помимо биопсии малых слюнных желез проводилось обязательное неод-

нократное сиалографическое обследование, что позволяло четко исключить саркоидоз с поражением слюнных/слезных желез, болезнь Микулича и другие варианты «сухого синдрома». Все больные в настоящем исследовании до развития лимфопролиферации имели различные аутоантитела (РФ — 98,9%, Ro/La-антиядерные антитела — 90,1%, АНФ на срезах печени крыс — 82,3%, АНФ с использованием в качестве субстрата эпителиальных клеток Нер-2 — 100%), тогда как аналогичные лабораторные признаки присутствовали только у 26–51% в анализируемых европейских группах больных [7, 10, 18, 35]. Критерии БШ, разработанные в Институте ревматологии РАМН, позволяют более четко дифференцировать БШ и группы больных с «сухим синдромом» неясной этиологии [6].

Как и в ранее опубликованных нами работах [8, 13, 17], мы столкнулись с высокой частотой развития при БШ высокоагрессивных ДККЛ, преимущественно нодальных с экстранодальными поражениями, которые явились непосредственной причиной смерти у 85% больных 1-й группы с ЛПЗ. Интересно отметить, что в 64% случаев это были Ig-секретирующие лимфомы, в отличие от группы ЛМЗ, где моноклональная секреция обнаруживалась только в 36% случаев. Промежуточное положение занимали другие виды ЛПЗ (3-я группа), при которых моноклональная секреция определялась в 53% случаев. Только в этой группе больных наблюдались высокие уровни моноклональной секреции, превышающие 30 г/л (2 — макроглобулинемия Вальденстрема — IgMk, 1 — экстрамедулярная солитарная нодальная лимфома — IgAk) с развитием синдрома гипервязкости. В остальных случаях обнаруживались следовая секреция моноклональных Ig в сыворотке крови и незначительное количество белка Бенс-Джонса в моче. Не исключено, что в нашем исследовании часть ДККЛ являлись трансформированными лимфомами из клеток маргинальной зоны, а не первичными (*de novo*) развившимися лимфомами. Большинство больных до развития ДККЛ длительное время имели значительное увеличение ОУЖ, однако биопсия и иммуноморфологическое исследование их ранее не проводились. В двух случаях гистологически можно было доказать развитие трансформированного варианта В-ДККЛ из MALT-лимфомы (MALT-лимфома ОУЖ + смешанная моноклональная криоглобулинемия, трансформировавшаяся в нодальную с экстранодальным поражением В-ДККЛ + IgMk и Bjk; MALT-лимфома легкого, трансформировавшаяся в В-ККЛ легкого). Больные с ДККЛ имели самый длительный период течения БШ, и большинство из них — рецидивирующую криоглобулинемическую пурпуру до развития лимфомы, что предполагает повышенную частоту обнаружения этого типа лимфом у больных с длительным течением криоглобулинемического васкулита [11, 12, 36]. Как и в ранее опубликованных работах [24, 37–39], за исключением первых исследований Н.М. Moutsopoulos и соавт. [40, 41], частота обнаружения моноклональной секреции в нашем исследовании не превышала 20%, но у 50% больных появление моноклональных Ig и легких цепей Ig в моче было связано с развитием лимфом. Наиболее часто выявлялись IgMk+Bjk — 8, только Bjk — 7, реже IgGk+Bjk — 2, IgAk+Bjk — 1, IgAk — 1, IgMl — 1;

биклональная секреция диагностирована в двух случаях. Исчезновение из сыворотки моноклональных Ig и появление белка Бенс-Джонса в моче наблюдались у шести больных при развитии В-ДККЛ. Только незначительное количество больных остались под нашим наблюдением с БШ и моноклональной секрецией неуточненного происхождения, в основном больные со смешанной моноклональной криоглобулинемией без четкой верификации лимфомы за период длительного наблюдения [21]. В нашем исследовании высокая частота лимфом при обнаружении моноклональной секреции в сыворотке крови и/или моче значительно отличается от единичных случаев Ig-секретирующих НХЛ, описанных в анализируемых работах [10, 20, 24, 37, 39]. Это можно объяснить несколькими причинами: редким использованием иммунохимического исследования сыворотки крови и/или мочи для обнаружения моноклональной секреции в других ревматологических клиниках, тщательным обследованием больных с целью исключения ЛПЗ при выявлении моноклональной секреции в сыворотке крови и/или моче в нашем исследовании, привлечением онкогематологов, морфологов, иммуноморфологов, иммунохимиков, работающих в ведущих онкогематологических учреждениях, использованием более жестких критериев диагностики БШ, большой длительностью наблюдения за больными БШ в нашей работе.

Ранняя диагностика лимфом, развивающихся в слюнных железах при БШ, невозможна без проведения биопсии ОУЖ [17, 25, 34]. Проводимое в настоящее время исследование по ранней диагностике НХЛ при БШ выявило развитие MALT-лимфом низкой степени злокачественности у 42,2% больных со значительным увеличением слюнных желез при использовании биопсии ОУЖ, тогда как в малой слюнной железе диагностировать MALT-лимфому удалось только в одном случае [17]. Предварительные результаты проводимого в настоящее время исследования позволяют предполагать, что при наличии моноклональной секреции в сыворотке крови и/или моче и значительного увеличения ОУЖ в 100% случаев может быть диагностирована MALT-лимфома слюнных желез. Длительность течения БШ до диагностики лимфом низкой степени злокачественности, особенно MALT-лимфом, значительно меньше, что подтверждено многочисленными исследованиями [14, 17, 18, 25, 31, 33]. При использовании статистического моделирования показано, что вероятность развития НХЛ возрастает с 2,9% после 5 лет до 4,8% после 10 лет течения БШ [35]. Вышеизложенное подтверждает гипотезу многоступенчатого развития от аутоиммунной В-клеточной гиперактивности к злокачественной В-клеточной пролиферации при БШ [19, 20, 29]. Существенными характеристиками этого процесса являются значительное увеличение числа плазматических клеток, инфильтрирующих слюнные железы, экспрессия сывороточных моноклональных Ig, моноклональной клеточной популяции в слюнных железах и тканевых образцах до развития клинически очевидной и морфологически доказанной лимфомы [12, 19, 20, 31–33]. Факторы, связанные с появлением моноклональной секреции или злокачественной трансформации при БШ, остаются неясными. Нарушения в механизмах апоптоза, гиперстимуляция В-1 клеток или

инфекционные факторы могут стимулировать развитие злокачественной лимфопрлиферации при БШ.

Большинство (60%) больных в нашем исследовании имели IV стадию распространенности опухолевого поражения, что оказывало влияние на тактику терапии и прогноз заболевания в 1-й и 3-й группах, но не влияло на течение и исход заболевания во 2-й группе больных. Вероятно, используемая Ann-Arbor классификация стадийности поражения при НХЛ [26] мало приемлема для характеристики лимфом MALT-типа [14, 17, 18, 25].

Как и в ранее проведенных исследованиях [14, 18, 24], мы не наблюдали четкой связи развития лимфом с инфекцией HCV, HBV и ВИЧ. Несмотря на наличие большого количества больных со смешанной моноклональной криоглобулинемией в нашем исследовании, только у одной больной с лимфоузлоплазматической лимфомой определялись антитела к HCV без признаков репликации вируса при ПЦР-диагностике.

Основными факторами, предрасполагающими к развитию ЛПЗ, в нашем исследовании явились длительно существующее значительное увеличение ОУЖ, более пяти фокусов инфильтрации в биоптатах малых слюнных желез, рецидивирующая криоглобулинемическая пурпура, генерализованная лимфаденопатия, полинейропатия, смешанная моноклональная криоглобулинемия. Аналогичные факторы рассматривались в ранее опубликованных исследованиях [5, 11, 12, 18, 19, 22, 26], за исключением морфологического признака. Нами впервые на большом клиническом материале установлено, что использование малых доз алкилирующих цитостатиков (циклофосфан или лейкеран) в лечении БШ не увеличивает риск развития ЛПЗ, а, возможно, сдерживает или останавливает их развитие. В группе больных, длительно получавших цитостатическую терапию, НХЛ диагностированы у 3 больных после 4, 10 и 11 лет приема малых доз препаратов (Т-клеточная лимфома малой слюнной железы — 1, фолликулярная лимфома — 1, анапластическая ККЛ с 0-клеточным фенотипом — 1). Эти больные имели факторы, предрасполагающие к развитию НХЛ: длительно существующее

значительное увеличение ОУЖ (3), деструктивный васкулит, клинически проявляющийся рецидивирующей криоглобулинемической пурпурой (3), полинейропатию (2), генерализованную лимфаденопатию (3), смешанную моноклональную криоглобулинемию (3) и снижение уровня С4 компонента комплемента (3). У одной из этих трех больных после интенсивной терапии циклофосфаном (3 г в месяц) в связи с ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомой в течение последующих 11 лет продолжалась терапия циклофосфаном в малых дозах (400 мг в месяц). В онкогематологической практике считается, что наличие ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы в среднем через 5 лет приводит к развитию ККЛ [42], поэтому у нашей больной развитие ККЛ через 11 лет вряд ли можно рассматривать как появление высокоагрессивной лимфомы на фоне длительного приема циклофосфана. В двух других случаях можно обсуждать влияние цитостатической терапии на развитие лимфом. Однако проведенный нами тщательный анализ не позволяет подтвердить такую закономерность. Лимфомы в группе 265 больных, не получавших цитостатическую терапию, выявлялись значительно чаще, чем в группе 147 больных, леченных цитостатиками, — 16,2 и 2% соответственно ($p < 0,001$; величина различия составляет 14,2%). Как и в ранее опубликованных наблюдениях больных БШ с НХЛ [1, 2, 5, 7, 10, 14, 16, 17, 19, 21, 23—25, 33], не подтверждается точка зрения G. Linardaki и H.M. Moutsopoulos [43] о риске развития лимфом при приеме алкилирующих препаратов. Авторы концепции базировались на единичных сообщениях в литературе об использовании этих препаратов в лечении тяжелых форм БШ. В зарубежной и отечественной литературе отсутствуют данные о длительном применении алкилирующих препаратов при БШ, за исключением наших единичных сообщений [44, 45].

Развитие ККЛ при БШ значительно уменьшает выживаемость больных, что должно стимулировать исследователей к ранней диагностике НХЛ и поиску новых лекарственных препаратов, направленных на снижение длительно существующей антигенной стимуляции при БШ.

Л и т е р а т у р а

1. Васильев В.И. Клинико-иммунологические нарушения при болезни Шегрена. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1980.
2. Fox R.I., Howell F.V., Bone R.C. et al. Primary Sjogren syndrome: Clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum* 1984;14:77—105.
3. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. Болезнь Шегрена. В кн.: Ревматические болезни. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчук. М., Медицина; 1997. с. 196—210.
4. Ramos-Casals M., Tzioufas A.G., Font J. Primary Sjogren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* 2005;64(1):347—54.
5. Bloch K.J., Buchanan W.W. et al. Sjogren's syndrome: A clinical, pathological and serological study of sixty two cases. *Medicine (Baltimore)* 1965;44:187—232.
6. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафо-

- нова Т.Н. Критерии диагноза болезни и синдрома Шегрена. В кн.: Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчук. М., Медицина; 2001. с. 112—32.
7. Kruijs A.A., Hene R.J., van der Heide A. et al. Long-term follow-up of patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:297—303.
8. Dafni U.G., Tzioufas A.G., Staikos P. et al. Prevalence of Sjogren's syndrome in closed rural community. *Ann Rheum Dis* 1997;56:521—5.
9. Васильев В.И. Болезнь Шегрена: клинико-лабораторные, иммуноморфологические проявления и прогноз. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2007.
10. Ramos-Casals M., Font J., Garsia-Carrasco M. et al. Primary Sjogren syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:270—80.

11. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Варламова О.Ю. и др. Прогностическое значение смешанной моноклональной криоглобулинемии при болезни Шегрена. *Тер арх* 2004;(8):61—8.
12. Zintzaras E., Voulgarelis M., Moutsopoulos H.M. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases. *Arch Intern Med* 2005;165:2337—44.
13. Tapinos N.I., Polihronis M., Tzioufas A.G. Immunopathology of Sjogren's syndrome. *Ann Med Intern* 1998;149:17—24.
14. Royer B., Cazals-Hatem D., Sibilia J. et al. Lymphomas in patients with Sjogren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. *Blood* 1997;90:766—75.
15. Васильев В.И., Симонова М.В., Финогорова И.Ф. и др. Лимфопрлиферативные заболевания и синдром Шегрена.

- Тер арх 1978;(9):108–14.
16. Городецкий В.Р., Васильев В.И., Пробатова Н.А. и др. Лимфомы у больных с синдромом Шегрена. Рос мед журн 2003;(1):10–3.
 17. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицын Н.Н. и др. MALT-лимфомы при болезни Шегрена. Тер арх 2006;(1):45–9.
 18. Voulgarelis M., Dafni U.G., Isenberg D.A. 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.
 19. Anaya J.M., McGuff H.S., Banks P.M. et al. Clinicopathological factors relating malignant lymphoma with Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 1996;25:337–46.
 20. Talal N., Sokoloff L., Barth W.F. Extrasalivary lymphoid abnormalities in Sjogren's syndrome (reticulum cell sarcoma, «pseudolymphoma», macroglobulinemia). *Am J Med* 1967;43:50–65.
 21. Pavlidis N.A., Drosos A.A., Papadimitriou C. et al. Lymphoma in Sjogren's syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1992;20:279–83.
 22. Kassan S.S., Thomas T.L., Moutsopoulos H.M. et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89:888–92.
 23. Sugai S., Saito I., Masaki Y. et al. Bcl-2 expression and rearrangement of rheumatoid factor-related germ line gene V κ in lymphoproliferative disorders in patients with Sjogren's syndrome. In: M. Homma, S. Sugai, T. Tojo et al. (eds). *Sjogren's syndrome. State of the Art*. Amsterdam, Kugler; 1994. p. 213–8.
 24. Pariente D., Anaya J., Combe B. et al. Non-Hodgkin's lymphoma associated with primary Sjogren's syndrome. *Eur J Med* 1992;1:337–42.
 25. Stewart A., Blenkinsopp P.T., Henry K. Bilateral parotid MALT lymphoma and Sjogren's syndrome. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1994;32:318–22.
 26. Carbone P.P., Kaplan H.S., Musshoff K. et al. Report on the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31:1860–1.
 27. Viard J.P., Bach J.F. Clonality in autoimmune diseases. *Sem Hematol* 1991;28:57–65.
 28. Santana V., Rose N.R. Neoplastic lymphoproliferation in autoimmune disease: an updated review. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;3:205–13.
 29. Voulgarelis M., Moutsopoulos H. Lymphoproliferation in autoimmunity and Sjogren's syndrome. *Curr Rheum Rep* 2003;5:317–23.
 30. Morel P., Quiquandon I., Janin A. High incidence of lymphoid infiltration on labial salivary gland biopsy in non-Hodgkin's lymphomas: clinical implications. *Br J Haematol* 1993;85:93–8.
 31. Masaki Y., Sugai S. Lymphoproliferative disorders in Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2004;3:175–82.
 32. Родионова Е.Б., Васильев В.И., Тупицын Н.Н. и др. Иммунофенотипирование биоптатов слюнных желез при болезни Шегрена. Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции «Образование, наука и практика в стоматологии». М.; 2004. с. 239–41.
 33. Hernandez J.A., Olive A., Ribera J.M. et al. Probability of the development of non-Hodgkin's lymphoma in primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1996;25:396–7.
 34. Marx R.E., Hartman K.S., Rethman K.V. A prospective study comparing incisional labial to incisional parotid biopsies in the detection and confirmation of sarcoidosis, Sjogren's disease, sialosis and lymphoma. *J Rheumatol* 1988;15:4621–9.
 35. Ioannidis J.P.A., Vassiliou V.A., Moutsopoulos H.M. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:741–7.
 36. Васильев В.И., Ходарев Н.В., Мач Э.С. и др. Криоглобулинемия при болезни Шегрена. Тер арх 1990;(5):66–70.
 37. Brito-Zeron P., Ramos-Casals M., Nardi N. et al. Circulating monoclonal immunoglobulins in Sjogren's syndrome: prevalence and clinical significance in 237 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:90–7.
 38. Sibilia J., Cohen-Solal J., Limbach F. et al. Prevalence of monoclonal gammopathy and myeloma in a cohort of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42 (Suppl):S140.
 39. Walters M.T., Stevenson F.K., Herbert A. et al. Urinary monoclonal free light chains in primary Sjogren's syndrome: an aid to the diagnosis of malignant lymphoma. *Ann Rheum Dis* 1986;45:210–9.
 40. Moutsopoulos H.M., Steinberg A.D., Fauci A.S. et al. High incidence of free monoclonal lambda light chains in the sera of patients with Sjogren's syndrome. *J Immunol* 1983;130:2663–5.
 41. Moutsopoulos H.M., Costello R., Drosos A.A. et al. Demonstration and identification of monoclonal proteins in the urine of patients with Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985;44:109–12.
 42. Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы. Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М., Медицина; 2001. с. 336–75.
 43. Linardaki G., Moutsopoulos H.M. The uncertain role immunosuppressive agent in Sjogren's syndrome. *Cleve Clin J Med* 1997;64:523–6.
 44. Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н., Мач Э.С. Сравнительная оценка лечения болезни Шегрена противоревматическими препаратами. Тер арх 1988;(4):67–72.
 45. Васильев В.И., Соловьев С.К., Симонова М.В. и др. Пульс-терапия в комплексном лечении тяжелых форм синдрома и болезни Шегрена. Тер арх 1986;(7):117–22.