

*На правах рукописи*

**ГОРОДЕЦКИЙ Вадим Романович**

**ЛИМФОИДНЫЕ ОПУХОЛИ  
ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

3.1.28. Гематология и переливание крови

3.1.27. Ревматология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении  
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»

Научные консультанты:

**Поддубная Ирина Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН  
**Насонов Евгений Львович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Официальные оппоненты:

**Мазуров Вадим Иванович**, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный консультант, заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи с курсом гематологии и трансфузиологии им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Саржевский Владислав Олегович**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача стационара по онкологии, профессор кафедры гематологии и клеточной терапии Института усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Семочкин Сергей Вячеславович**, доктор медицинских наук, заведующий группой высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ИМД ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»

Защита состоится «    » \_\_\_\_\_ 2025 года в \_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1.025.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу:  
117198, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте [www.fnkc.ru](http://www.fnkc.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2025 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук

Н.В. Жуков

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Изучение лимфоидных опухолей у пациентов с ревматическими болезнями является сложной задачей в связи с редкостью сочетания этих заболеваний, трудностями диагностики из-за полиморфности клинических проявлений каждой из патологий и неспецифичности манифестирующих симптомов одного заболевания на фоне другого.

С момента появления первых случай–контроль и когортных исследований, изучавших взаимосвязь между ревматическими заболеваниями и лимфоидными опухолями, было установлено, что при некоторых ревматических болезнях риск развития неходжкинских лимфом или лимфомы Ходжкина выше, чем в общей популяции. По мере совершенствования классификации лимфоидных неоплазий и спецификации различных вариантов лимфоидных опухолей стало ясно, что эти ассоциации обусловлены увеличением риска развития определенного варианта лимфоидной опухоли у пациентов с конкретным ревматическим заболеванием. В ряде случаев эти ассоциативные связи настолько сильны, что помогают клиницисту заподозрить или ревматическое заболевание, или лимфоидную опухоль.

Несмотря на значительный прогресс в установлении ассоциаций между конкретными ревматическими заболеваниями и определенными лимфоидными неоплазиями, патогенетическая основа этой взаимосвязи еще во многом не изучена. Тем не менее уже стало ясно, что в патогенез таких ассоциативных связей вовлечены различные сигнальные пути. Например, в паре ревматоидный артрит–Т-LGL лейкоз это путь JAK/STAT [Насонов Е.Л., 2022; Koskela H.L., 2012; Jerez A., 2012; Fasan A., 2013; Shi M., 2018], а в паре болезнь Шегрена–MALT-лимфома слюнной железы – NF- $\kappa$ B путь [Bertoni F., 2018; Quintanilla-Martinez L., 2022].

Развитие лимфоидных неоплазий у пациентов с ревматическими заболеваниями или аутоиммунных осложнений у пациентов с лимфоидными опухолями может значительно ухудшать качество жизни и негативно влиять на прогноз. Неуклонно прогрессирующий рост иммуновоспалительных (аутоиммунных) заболеваний как в Российской Федерации, так и во всем мире [Насонов Е.Л., 2014] и негативный прогноз, связанный с развитием лимфоидных опухолей у пациентов с ревматическими заболеваниями, обуславливают актуальность изучения этой мультидисциплинарной проблемы. Кроме того, изучение патогенетической взаимосвязи между ревматическими

заболеваниями и лимфоидными неоплазиями будет способствовать разработке инноваций в лечении и оптимальных алгоритмов диагностики этих болезней при их сочетании, а также более глубокому пониманию фундаментальных механизмов развития спорадических лимфоидных неоплазий и аутоиммунных заболеваний.

### **Степень разработанности темы**

Биологические характеристики лимфоидных опухолей, ассоциированных с ревматическими заболеваниями, могут иметь особенности, отличающие их от спорадических лимфоидных опухолей [Teixeira Mendes L.S., 2017]. В ряде исследований было показано, что у пациентов с ревматическими заболеваниями преобладает non-GCB подтип DLBCL [Kojima M., 2006; Niitsu N., 2010; Löfström B., 2011; Tessier-Cloutier B., 2019; Chatzis L.G., 2022]. Однако до настоящего времени неясно, увеличена ли у пациентов с ревматическими заболеваниями частота таких неблагоприятных биологических предикторов диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы как транслокация или наличие дополнительных копий гена *c-MYC*. Установлено, что иммунокомпromетированные пациенты более подвержены риску развития EBV-позитивной DLBCL, чем иммунокомпетентные [Heslop H.E., 2005]. Тем не менее, по данным литературы, имеется значительная вариабельность в частоте встречаемости EBV-позитивной DLBCL у пациентов с ревматическими заболеваниями. Также не определена клональная взаимосвязь между лимфомой маргинальной зоны и DLBCL у пациентов с ревматическими заболеваниями и не выявлены предикторы трансформации в DLBCL.

По данным крупных когорт пациентов с LGL лейкозом, аутоиммунные заболевания диагностируются в 25–32% случаев [Bareau B., 2010; Sanikommu S.R., 2018; Dong N., 2021], однако клинические особенности LGL лейкоза, ассоциированного у пациентов с ревматическими заболеваниями, не охарактеризованы. Также отсутствуют данные о частоте мутаций в гене *STAT3* при LGL лейкозе у пациентов с ревматическими заболеваниями и влиянии мутаций на прогноз.

Причинно-следственная связь между аутоиммунными заболеваниями и LGL лейкозом остается неизвестной. Предполагают, что хроническая антигенная стимуляция может приводить к развитию LGL лейкоза [Lamy T., 2017]. Принимая во внимание этот постулат, возникает необходимость исследования клональной гетерогенности LGL лейкоза у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Среди аутоиммунных заболеваний, ассоциированных с LGL лейкозом, РА является преобладающей патологией [Bockorny B., 2012; Drillet G., 2023]. В большинстве случаев LGL лейкоз развивается примерно через 10–20 лет после начала РА [Burks E.J., 2006]. При этом в литературе описаны единичные случаи, когда LGL лейкоз предшествовал клиническим проявлениям РА на несколько лет или оба заболевания манифестировали одновременно [Lamy T., 2003; Shah A., 2009; Schrenk K.G., 2013; Hasanov E., 2018]. Это может свидетельствовать о том, что в этих случаях LGL лейкоз является причиной развития РА. В настоящее время отсутствуют данные о том, как часто LGL лейкоз предшествует РА (или диагностируется одновременно с ним) в когорте пациентов с РА-ассоциированным LGL лейкозом.

В последние десятилетия стало очевидно, что аутентичный синдром Фелти встречается значительно реже, чем предполагали ранее, и в большинстве случаев под маской синдрома Фелти манифестирует LGL лейкоз [Bockorny B., 2012; Wegscheider C., 2023; Marchand T., 2024]. Дифференциальная диагностика между T-LGL лейкозом у пациентов с РА и синдромом Фелти, особенно при отсутствии увеличения числа больших гранулированных лимфоцитов в периферической крови, требует использования молекулярных методов исследования, алгоритм применения которых не определен.

### **Цель исследования**

Установить спектр, клинические характеристики и патобиологические черты лимфоидных опухолей при ревматических заболеваниях.

### **Задачи исследования**

1. По результатам многолетнего исследования установить спектр лимфоидных опухолей при ревматических болезнях.
2. Изучить патобиологические характеристики крупноклеточной В-клеточной лимфомы у пациентов с ревматическими заболеваниями.
3. Исследовать клональную взаимосвязь между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и лимфомой маргинальной зоны у пациентов с ревматическими заболеваниями.
4. Изучить клинические, иммунологические и молекулярные характеристики лейкоза из больших гранулированных лимфоцитов у пациентов с ревматическими заболеваниями и разработать алгоритм дифференциальной диагностики T-LGL лейкоза у пациентов с ревматоидным артритом с синдромом Фелти.

5. Исследовать клональную гетерогенность T-LGL лейкоза, ассоциированного с ревматическими заболеваниями.

6. Оценить лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов как потенциальный триггер развития ревматоидного артрита.

### **Научная новизна исследования**

Впервые у пациентов с ревматическими заболеваниями проведена комплексная оценка клинических и биологических прогностических предикторов диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и на основании фрагментного анализа перестройки генов варибельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов продемонстрирована клональная взаимосвязь диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы с лимфомой маргинальной зоны.

Впервые дана комплексная клиническая, иммунологическая и молекулярная характеристика лейкоза из больших гранулированных лимфоцитов у пациентов с ревматическими заболеваниями; установлена частота клонального дрейфа и мутаций в гене *STAT3* при T-LGL лейкозе, ассоциированном с ревматическими заболеваниями. Проанализировано влияние мутационного статуса гена *STAT3* на клинические характеристики, лабораторные показатели и общую выживаемость пациентов. На основании анализа последовательностей амплифицированной ДНК при множественных мутациях в гене *STAT3* и исследовании молекулярных характеристик клонального дрейфа впервые продемонстрирована клональная гетерогенность T-LGL лейкоза у пациентов с ревматическими заболеваниями.

На основании результатов фрагментного анализа реаранжировок генов Т-клеточного рецептора и исследования мутационного статуса гена *STAT3* впервые разработан алгоритм дифференциальной диагностики T-LGL лейкоза у пациентов с ревматоидным артритом с синдромом Фелти.

Впервые описан спленический вариант T-LGL лейкоза и на основании результатов молекулярных исследований установлено, что селезенка является основным местом локализации опухолевых клеток при этом варианте.

Впервые показано, что у 31% пациентов с T-LGL лейкозом и ревматоидным артритом, лейкоз предшествует или манифестирует в течение первого года от дебюта ревматоидного артрита.

## **Теоретическая и практическая значимость исследования**

1. Выявлены патобиологические особенности лимфоидных неоплазий и проанализированы биологические предикторы неблагоприятного прогноза диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы у пациентов с ревматическими заболеваниями.

2. Установлена клональная гетерогенность T-LGL лейкоза у пациентов с ревматическими заболеваниями.

3. Разработан алгоритм дифференциальной диагностики синдрома Фелти с T-LGL лейкозом у пациентов с ревматоидным артритом.

4. Представлена характеристика нового варианта T-LGL лейкоза с преимущественным вовлечением селезенки – спленический вариант T-LGL лейкоза.

5. T-LGL лейкоз установлен в качестве потенциального триггера развития ревматоидного артрита, а индекс пролиферативной активности Ki-67  $\geq 40\%$  определен как возможный предиктор трансформации лимфомы маргинальной зоны в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому у пациентов с ревматическими заболеваниями.

## **Методология и методы исследования**

Исследование являлось ретроспективно-проспективным, одноцентровым и неинтервенционным. В исследование включены 395 пациентов старше 18 лет, у которых в НИИР им. В.А. Насоновой с 1996 по декабрь 2023 года были диагностированы ревматическое заболевание и лимфоидная опухоль.

Диагноз лимфоидной опухоли устанавливался на основании комплексного исследования с использованием гистологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала, морфологического и иммунофенотипического исследования клеток крови и костного мозга, цитогенетического (метод FISH) исследования, молекулярных методов исследования (оценка клональности В- и Т-лимфоцитов методом фрагментного анализа и мутаций в гене *STAT3* методом NGS).

Лимфоидные опухоли, за исключением категории «крупноклеточные В-клеточные лимфомы», были классифицированы в соответствии с 4-м пересмотром классификации ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей. Лимфомы в категории «крупноклеточные В-клеточные лимфомы» охарактеризованы в соответствии с 5-м пересмотром этой классификации.

В соответствии с утвержденным на ученом совете Института ревматологии от 24.03.2010 (протокол № 6) дизайном исследования пациенты с

болезнью Шегрена и MALT-лимфомой или нодальным вариантом лимфомы маргинальной зоны в данной работе не анализировались. Однако для объективной характеристики распределения вариантов лимфоидных опухолей у пациентов с ревматическими заболеваниями использованы данные по числу этих пациентов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В когорте пациентов с ревматическим заболеванием и лимфоидной опухолью ревматоидный артрит и болезнь Шегрена встречаются в 29% и 62% случаев, соответственно. У пациентов с ревматоидным артритом доминирующим вариантом лимфоидной неоплазии является T-LGL лейкоз, а у пациентов с болезнью Шегрена – MALT-лимфома слюнной железы.

2. Крупноклеточная В-клеточная лимфома у пациентов с ревматическими заболеваниями в 75% случаев имеет non-GCB подтип, в 32% случаев дополнительные копии гена *c-MYC*, EBV-позитивна в 10% случаев и клонально взаимосвязана с лимфомой маргинальной зоны.

3. Алейкемический вариант LGL лейкоза у пациентов с ревматическими заболеваниями наблюдается в 43% случаев. У 13% пациентов с T-LGL лейкозом в периферической крови доминирующий клон T-лимфоцитов методом фрагментного анализа не выявляется, но у 64% таких пациентов он определяется в костном мозге. В 4% случаев с поликлональной реаранжировкой генов *TCR* как в крови, так и в костном мозге, диагноз T-LGL лейкоза подтверждается выявлением мутации в гене *STAT3*.

4. Мутации в гене *STAT3* достоверно чаще выявляются у пациентов с РА-ассоциированным LGL лейкозом, чем у пациентов с LGL лейкозом, ассоциированным с другими ревматическими заболеваниями. Наличие мутаций в гене *STAT3* не влияет на общую выживаемость пациентов с РА-ассоциированным LGL лейкозом и коррелирует с серопозитивностью РА.

5. T-LGL лейкоз, ассоциированный с ревматическими заболеваниями, – клонально гетерогенная опухоль.

6. Лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов, возможно, является триггером развития ревматоидного артрита у некоторых пациентов.

### **Степень достоверности**

Достоверность результатов проведенного исследования основана на значимой и достаточной по количеству выборке включенных пациентов, использовании современных методов обследования и обработке данных с

помощью соответствующих статистических методов. Сформулированные по итогам научного исследования выводы и практические рекомендации аргументированы и основаны на полученных результатах исследования.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации были доложены на ежегодной научно-практической конференции им. академика В.А. Насоновой, 2018 год и 2023 год, Москва; XI, XIX и XXIII Всероссийской школе ревматологов им. В.А. Насоновой, Москва; II и IV Евразийском конгрессе ревматологов, Москва; VI и VII съезде ревматологов России с международным участием, Москва; I Евразийской конференции по редким заболеваниям и редким лекарствам и III Всероссийской конференции по редким заболеваниям и редко применяемым медицинским технологиям «Дорога жизни», 2012 год, Москва; Всероссийской конференции «Коморбидные проблемы в ревматологии и онкоревматологии», 2015 год, Казань; Научно-практической школе «Междисциплинарный подход в лечении пациентов с ревматоидным артритом», 2017 год, Москва; Областной научно-практической конференции «Междисциплинарный подход к ревматологическим проблемам», 2019 год, Тюмень; Первом конгрессе гематологов России, 2012 год, Москва; Гематологическом декаднике, 2012 год и 2014 год, Москва; Клиническом лимфофоруме, Казань, 2015 год; XII Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», 2015 год, Москва; Научно-практической конференции «Онкология. Онкоревматология. Общие проблемы», 2016 год, Москва; Московском онкологическом форуме, 2023 год, Москва; Конгрессе ревматологов, посвященном 60-летию Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России», 2024 год, Москва; XVIII Научно-практической конференции с международным участием «Современная гематология. Проблемы и решения», 2024 год, Москва.

Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (протокол № 9 от 15 апреля 2025г).

### **Внедрение результатов исследования**

Практические рекомендации, изложенные в диссертации, применяются в научно-практической работе ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Полученные в диссертационной работе результаты используются в научно-педагогической деятельности при проведении практических занятий и чтении

лекций ревматологам, гематологам, врачам общей практики, ординаторам и аспирантам ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликованы 46 печатных работ:

- 15 научных статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации;
- 17 научных статей в зарубежных журналах, индексируемых в базе данных MEDLINE, Web of Science и/или Scopus и приравненных или входящих в перечень журналов, рекомендуемых ВАК. Полные тексты этих статей представлены на платформе PubMed. Из этих 17 статей пять статей опубликованы в журналах из квартиля Q1 (согласно SCImago Journal Rank), шесть статей в журналах из квартиля Q2 и четыре статьи в журналах из квартиля Q3;
- пять глав в монографиях (две главы в отечественные и три в зарубежные руководства)
- девять научных тезисов (пять из них в зарубежной печати).

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 241 странице и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, включающего 403 источника. Диссертация содержит 34 таблицы, 35 рисунков и три приложения, а также проиллюстрирована пятью клиническими случаями.

### **Личный вклад автора**

На основании анализа данных литературы автором определены цель и задачи исследования, а также выбраны оптимальные методы для проведения научной работы. На клинической базе ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» автор лично участвовал в обследовании пациентов с ревматическими заболеваниями и подозрением на лимфоидную опухоль и постановке диагноза. Автор координировал работу и обсуждал полученные результаты с проводившими их исследователями. Полученные результаты автором были проанализированы, обобщены, сопоставлены с данными литературы и сформулированы в виде выводов и практических рекомендаций, которые

внедрены в практику. Автором разработан диагностический алгоритм при подозрении на LGL лейкоз у пациентов с ревматическими заболеваниями, а также верифицирован и описан особый вариант LGL лейкоза. Результаты исследования отражены в публикациях, в которых личный вклад автора составляет не менее 85%.

**Этический комитет.**

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», протокол №5 от 17 февраля 2011 г.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследование включены 395 пациентов, у которых были диагностированы ревматическое заболевание и лимфоидная опухоль. Ревматические заболевания и варианты лимфоидных неоплазий, а также число пациентов в каждой когорте представлены в таблице 1.

**Таблица 1** – Число пациентов в когортах, стратифицированных на основании ревматического заболевания и варианта лимфоидной неоплазии

	РА	СКВ	ССД	АС	БШ	Первичный АФС	ИВМ	Сочетание ревматических заболеваний		Число неоплазий ( $\Sigma=402$ )
								ССД и ИВМ	ССД и РА	
Т-LGL лейкоз	80	4	0	1	6	1	4	0	0	96
НК-LGL лейкоз	1	0	0	0	0	0	1	0	0	2
Периферическая Т-клеточная лимфома, неспецифицированная	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Крупноклеточная В-клеточная лимфома	2	3	2	0	20	0	0	0	0	27
Хронический лимфолейкоз/лимфома из малых лимфоцитов	6	1	0	3	7	0	1	0	0	18
Фолликулярная лимфома	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Экстранодальная лимфома маргинальной зоны (MALT-лимфома)	8	0	6	0	213	0	0	2	0	229
Нодальная лимфома маргинальной зоны	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
Лимфома селезенки из клеток маргинальной зоны	2	0	0	0	2	0	0	0	1	5
Плазмоклеточная миелома/плазмоцитомы	10	2	1	0	2	0	0	2	0	17
Макроглобулинемия Вальденстрема	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Число пациентов ( $\Sigma=395$ )	114*	9**	8***	4	248****	1	6	4	1	

Примечание – \* – один пациент с РА имел две лимфоидные неоплазии: крупноклеточную В-клеточную лимфому и MALT-лимфому; \*\* – один пациент с СКВ имел две лимфоидные неоплазии: крупноклеточную В-клеточную лимфому и Т-LGL лейкоз; \*\*\* – один пациент с ССД имел две лимфоидные неоплазии: крупноклеточную В-клеточную лимфому и MALT-лимфому; \*\*\*\* – четыре пациента с БШ имели по две лимфоидные неоплазии: крупноклеточную В-клеточную лимфому и MALT-лимфому (три случая) и нодальную лимфому маргинальной зоны (один случай); РА – ревматоидный артрит; СКВ – системная красная волчанка; ССД – системная склеродермия; АС – анкилозирующий спондилит; БШ – болезнь Шегрена; АФС – антифосфолипидный синдром; ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии

В когорте пациентов с ревматическими заболеваниями преобладали В-клеточные опухоли (75% случаев), тогда как Т-/NK-клеточные лимфоидные опухоли составляли 25% случаев. Спектр лимфоидных опухолей представлен на рисунке 1.



*Примечание* – Процент каждой лимфоидной опухоли вычислен от общего числа (n=402) лимфоидных неоплазий, диагностированных в нашей когорте пациентов.

**Рисунок 1** – Спектр лимфопролиферативных опухолей у пациентов с ревматическими болезнями

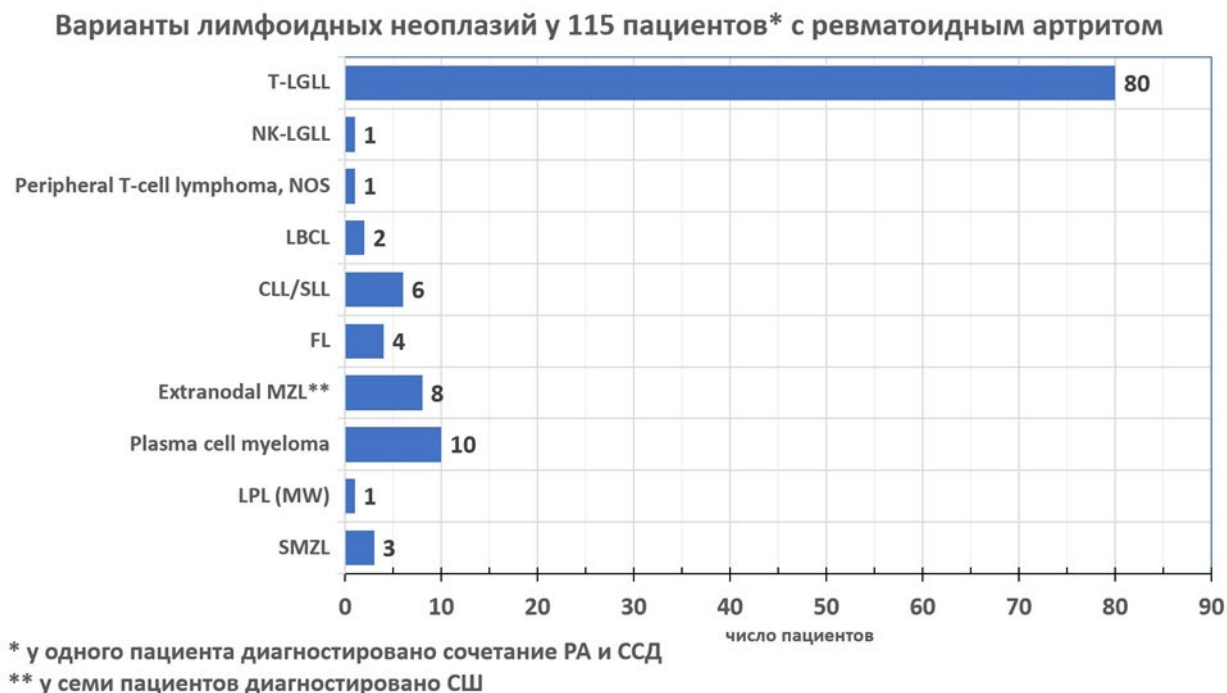
Основными ревматическими заболеваниями, при которых диагностированы лимфоидные неоплазии, были РА (29% случаев) и БШ (62% случаев) (рисунок 2).



*Примечание* – Процент каждого ревматического заболевания вычислен от общего числа (n=400) ревматических болезней, диагностированных в нашей когорте пациентов.

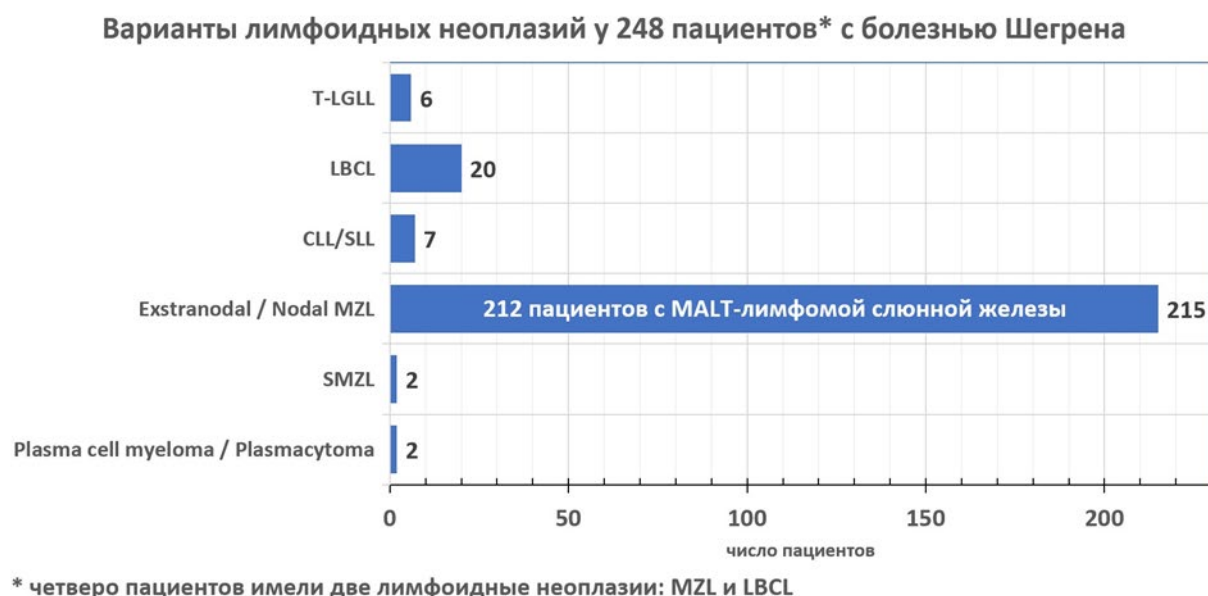
**Рисунок 2** – Спектр ревматических болезней у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями

У пациентов с РА преобладающим вариантом лимфоидной опухоли был T-LGL лейкоз (рисунок 3), который диагностирован у 80 пациентов (69% случаев от общего числа (n=116) лимфоидных неоплазий в этой когорте).



**Рисунок 3** – Варианты лимфоидных опухолей у пациентов с ревматоидным артритом

У пациентов с БШ доминирующим вариантом лимфоидной опухоли была MALT-лимфома слюнной железы (рисунок 4), которая была диагностирована у 212 пациентов (84% от общего числа лимфоидных опухолей (n=252) в этой когорте).



**Рисунок 4** – Варианты лимфоидных опухолей у пациентов с болезнью Шегрена

## Характеристика крупноклеточной В-клеточной лимфомы у пациентов с ревматическими заболеваниями

Крупноклеточная В-клеточная лимфома была диагностирована у 27 из 395 пациентов (7%) с различными ревматическими заболеваниями. Из 27 пациентов у 20 (74,1%) была БШ, у трех (11,1%) – СКВ, у двух (7,4%) – РА и у двух (7,4%) – ССД. Синдром Шегрена диагностирован у четырех пациентов: у двух с ССД, у одного с РА и у одного с СКВ. Таким образом, 24 из 27 пациентов (89%) имели БШ или СШ.

Морфологическое исследование выявило диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому у 25 из 27 пациентов (93%) и крупноклеточную В-клеточную лимфому, богатую Т-клетками/гистиоцитами у двух пациентов (7%).

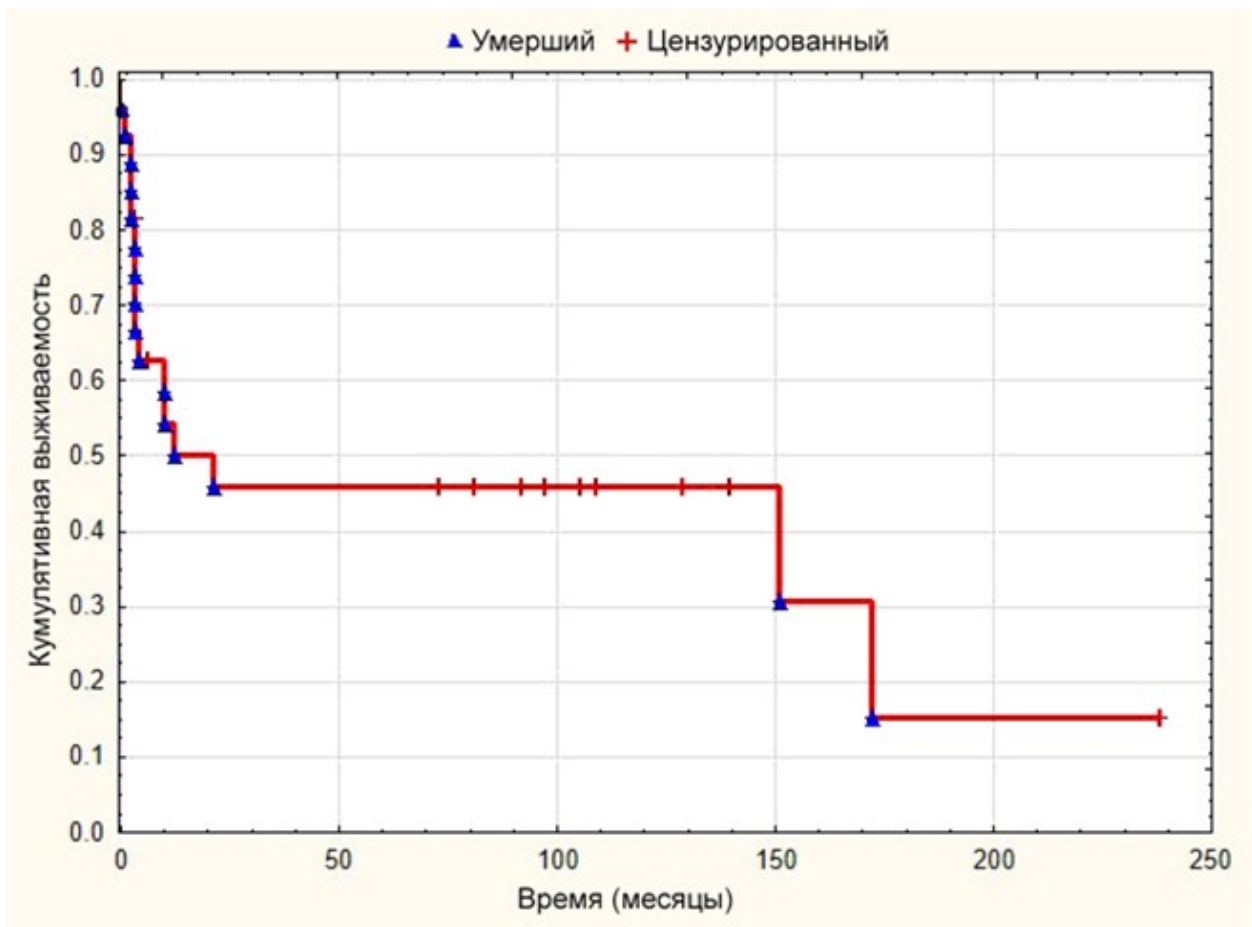
В шести из 27 случаев (все с морфологической картиной, соответствующей DLBCL) плохое качество или отсутствие материала не позволило оценить EBV статус лимфомы. Из 21 исследованных случаев крупноклеточной В-клеточной лимфомы в двух (10%) более 80% опухолевых клеток было EBER-позитивными, что позволило классифицировать эти случаи как EBV-позитивная DLBCL.

Медиана возраста на момент установления диагноза крупноклеточной В-клеточной лимфомы составляла 59 лет (диапазон, 30–83 года). Соотношение женщин и мужчин – 26:1. У 26 пациентов лимфома была диагностирована после манифестации ревматического заболевания. Медиана времени от начала симптомов ревматического заболевания до диагноза крупноклеточной В-клеточной лимфомы составила 19,5 года (диапазон, 3–38 лет). В одном случае лимфома была диагностирована за 6 лет до ревматического заболевания.

Иммуногистохимическое типирование в соответствии с алгоритмом Ханса было выполнено в 20 из 27 случаев. В пяти случаях типирование не проведено в связи с плохим качеством материала или его отсутствием и в двух случаях крупноклеточной В-клеточной лимфомы, богатой Т-клетками/гистиоцитами из-за лимитированного количества разрозненно расположенных опухолевых клеток. В пяти из 20 случаев (25%) паттерн экспрессии CD10, BCL6 и MuM1 позволял классифицировать лимфому в GCB подтип и в 15 случаях (75%) в non-GCB подтип.

Транслокация гена *c-MYC* в опухолевой ткани методом FISH не была выявлена ни в одном из 19 исследованных случаев. Однако у шести пациентов (32%) были выявлены 1–2 дополнительных сигнала от локуса гена *c-MYC*.

Медиана общей выживаемости после установления диагноза крупноклеточной В-клеточной лимфомы составила 10 месяцев (диапазон, 0–238 месяцев), а 5-летняя общая выживаемость – 46% (рисунок 5).



**Рисунок 5** – Кривая общей выживаемости 27 пациентов с ревматическими заболеваниями и крупноклеточной В-клеточной лимфомой

У шести пациентов были диагностированы две лимфомы: лимфома маргинальной зоны и диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома. Моноклональная перестройка генов *IGHV* выявлена во всех случаях MZL и DLBCL. В пяти парах MZL и DLBCL наблюдались идентичные для каждой пары опухолей клональные перестройки генов *IGHV*, что свидетельствовало о родственном клональном происхождении MZL и DLBCL в этих случаях (таблица 2).

В одном случае (№ 5 в таблице 2), несмотря на то, что обе лимфомы были локализованы в одной слюнной железе и при гистологическом исследовании биоптата расположены вплотную, фрагментный анализ образцов MALT-лимфомы и DLBCL, полученных в результате лазерной микродиссекции, показал разные клональные перестройки генов *IGHV*.

**Таблица 2** – Результаты фрагментного анализа перестройки генов *IGHV* у пациентов с MZL и DLBCL

	Пациент 1		Пациент 2		Пациент 3		Пациент 4		Пациент 5		Пациент 6	
	MZL	DLBCL	MZL	DLBCL	MZL	DLBCL	MZL	DLBCL	MZL	DLBCL	MZL	DLBCL
Длина клональных продуктов (bp)												
FWR1-ЈН	338	338	325	НА	325	326	327	327	НА	НА	328	328
FWR2-ЈН	272	272	265	265	266	266	268	268	НА	283	268	268
FWR3-ЈН	Поли	Поли	124	124	125	125	127	127	108	131	128	128

*Примечание* – *IGHV* – гены варибельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов; НА – нет амплификации; Поли – поликлональная перестройка; bp – пара нуклеотидов (оснований); FWR1-ЈН, FWR2-ЈН, FWR3-ЈН – мультиплексные реакции на соответствующие каркасные районы *IGHV*; MZL – лимфома маргинальной зоны; DLBCL – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома

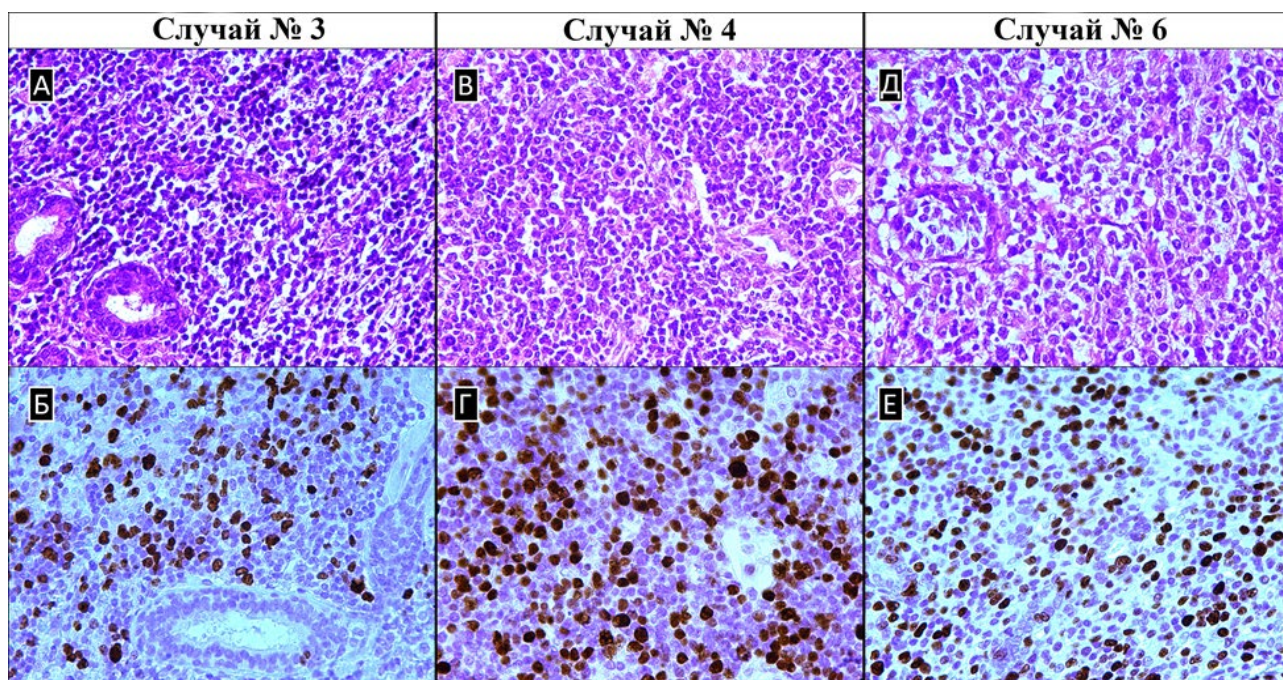
Основные характеристики лимфом и результаты исследования клональной взаимосвязи между MZL и DLBCL в этих случаях представлены в таблице 3.

**Таблица 3** – Основные характеристики и клональная взаимосвязь лимфомы маргинальной зоны и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы у пациентов с ревматическими заболеваниями

Пациент*	РЗ	Локализация MZL	MZL Ki-67 (%)	Локализация DLBCL	Время (месяцы) от диагноза MZL до DLBCL	Клональная взаимосвязь MZL и DLBCL
1	БШ	ОУСЖ	НД	Желудок	32	Да
2	БШ	Бронх, ЛУ	10	Легкое	11	Да
3	БШ	ОУСЖ, ЛУ	40–50	Забрюшинное пространство	Одновременно	Да
4	БШ	ЛУ	40	Мягкие ткани нижнечелюстной ямки	8	Да
5	РА и СШ	Левая ОУСЖ	7	Левая ОУСЖ	Одновременно; композитная лимфома	Нет
6	ССД и СШ	ОУСЖ, ЛУ	40–50	Желудок	78	Да

*Примечание* – \* – соответствует номеру пациента в таблице 2; ОУСЖ – околоушная слюнная железа; ЛУ – лимфатический узел; ОУСЖ – околоушная слюнная железа; БШ – болезнь Шегрена; СШ – синдром Шегрена; РА – ревматоидный артрит; ССД – системная склеродермия; MZL – лимфома маргинальной зоны; DLBCL – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; НД – нет данных; РЗ – ревматическое заболевание

Особенностью MZL в трех случаях (№ 3, № 4 и № 6 в таблице 3) была необычно высокая для этого варианта лимфомы пролиферативная активность опухолевых клеток: 40–50% Ki-67-позитивных клеток (рисунок 6).



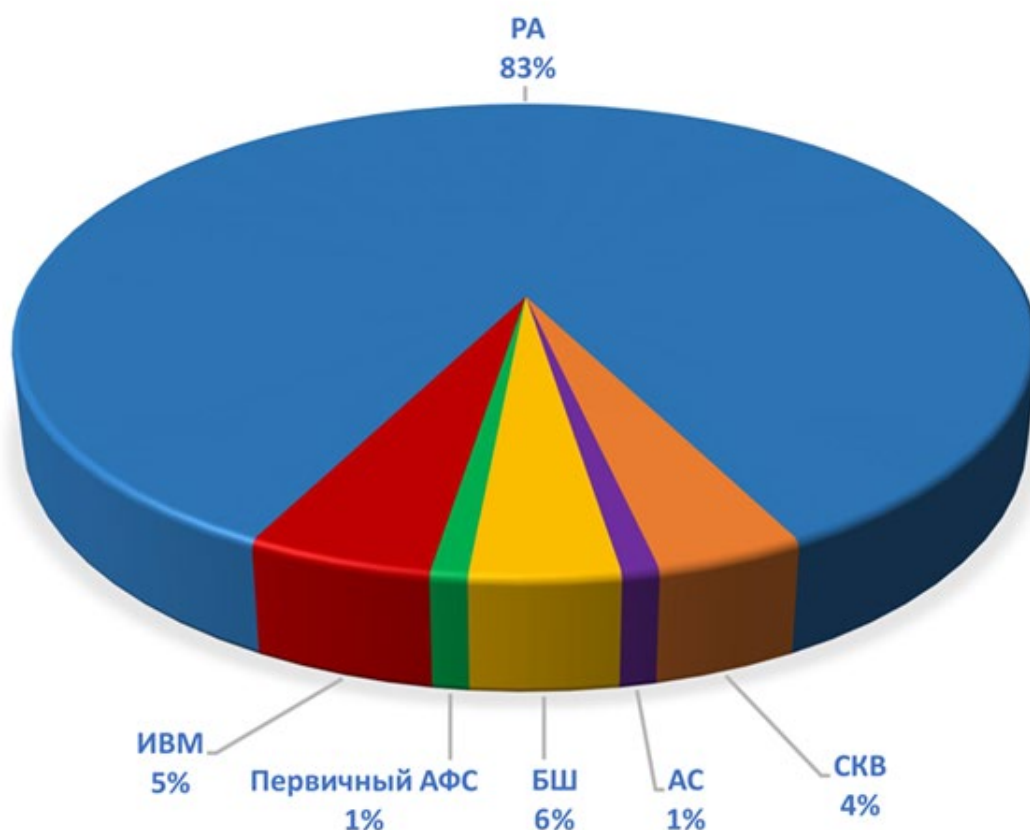
*Примечание* – А, Д – Околоушная слюнная железа. В – Лимфатический узел. Окрашивание гематоксилином и эозином,  $\times 400$ . Б, Г, Е – Иммуногистохимическое окрашивание на Ki-67,  $\times 400$ .

**Рисунок 6** – Высокий процент Ki-67 позитивных клеток в ткани лимфомы маргинальной зоны

## Лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов у пациентов с ревматическими заболеваниями

Лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов был диагностирован у 98 из 395 пациентов (25%) с ревматическими заболеваниями. Спектр ревматических заболеваний, ассоциированных с LGL лейкозом, представлен на рисунке 7.

Спектр ревматических заболеваний у пациентов с T- и NK-LGL лейкозом



**Рисунок 7** – Спектр ревматических заболеваний у пациентов с лейкозом из больших гранулированных лимфоцитов

Ревматоидный артрит был диагностирован у 81 пациента (83%), БШ у шести пациентов (6%), ИВМ у пяти (5%), СКВ у четырех (4%), АС и первичный АФС по одному случаю (1%) каждый. На момент манифестации LGL лейкоза медиана возраста составила 56 лет (диапазон, 22–79 лет). Соотношение женщин и мужчин было 3:1.

Манифестация LGL лейкоза с нейтропенией (абсолютное число нейтрофилов менее  $1,5 \times 10^9/\text{л}$  (медиана  $0,61 \times 10^9/\text{л}$ , диапазон,  $0,0-1,49 \times 10^9/\text{л}$ )) наблюдалась в 91 случае (93%). У 17 пациентов было выявлено увеличение абсолютного числа лимфоцитов в крови более  $4 \times 10^9/\text{л}$  с медианой  $6,061 \times 10^9/\text{л}$  (диапазон,  $4,018-11,784 \times 10^9/\text{л}$ ). Из этих 17 пациентов у семи уровень

нейтрофилов был в пределах референсных значений, а у 10 пациентов наблюдалась нейтропения менее  $1,5 \times 10^9/\text{л}$ . Спленомегалия была выявлена у 55 пациентов (56%). Парциальная красноклеточная аплазия диагностирована у двух пациентов (2%). Оба пациента с парциальной красноклеточной аплазией также имели нейтропению.

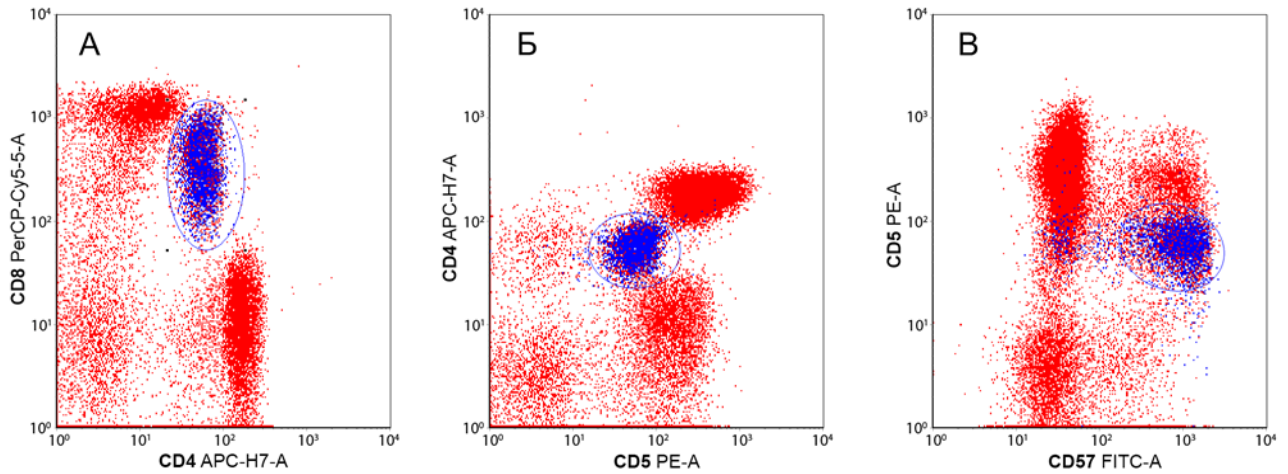
Число больших гранулированных лимфоцитов в крови было известно у 82 пациентов и у 18 из них (22%) превышало  $2 \times 10^9/\text{л}$  с медианой  $3,650 \times 10^9/\text{л}$  (диапазон,  $2,047-9,665 \times 10^9/\text{л}$ ). В 29 случаях (35%) абсолютное число больших гранулированных лимфоцитов в крови было более  $0,5 \times 10^9/\text{л}$ , но менее  $2 \times 10^9/\text{л}$  (медиана  $0,954 \times 10^9/\text{л}$ ; диапазон,  $0,621-1,920 \times 10^9/\text{л}$ ). У 35 пациентов (43%) абсолютное число больших гранулированных лимфоцитов было менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  с медианой  $\approx 0,344 \times 10^9/\text{л}$  (диапазон,  $0,028-0,499 \times 10^9/\text{л}$ ). Костный мозг исследован у 68 пациентов. Лимфоциты составляли от 5,2% до 84,4% (медиана 21,2%) от числа миелокариоцитов.

У 96 пациентов LGL лейкоз происходил из Т-лимфоцитов (Т-LGL лейкоз) и у двух пациентов – из NK-лимфоцитов (NK-LGL лейкоз). Иммунофенотип опухолевых клеток Т-LGL лейкоза был гетерогенный. У 13 из 96 пациентов оценить вариант экспрессии Т-клеточного рецептора не удалось или из-за отсутствия данных (три случая), или из-за несоответствия результатов иммунофенотипирования и молекулярных исследований реаранжировки генов *TCRG*, *TCRB* и *TCRD* (10 случаев). У остальных 83 пациентов в 63 случаях (76%) опухолевые клетки экспрессировали  $\alpha\beta\text{TCR}$ , в 17 случаях (20%) –  $\gamma\delta\text{TCR}$  и в трех случаях (4%) было выявлено два клона: один с моноклональной перестройкой  $\alpha\beta\text{TCR}$ , другой с моноклональной перестройкой  $\gamma\delta\text{TCR}$ . У трех пациентов (таблица 4) опухолевые клетки демонстрировали нетипичный для классического  $\alpha\beta\text{T-LGL}$  лейкоза иммунофенотип: у пациента № 1 (таблица 4) опухолевые клетки экспрессировали CD4, но были CD8-негативны, а у пациентов № 2 и № 3 (таблица 4) опухолевые клетки коэкспрессировали CD4 и CD8 (рисунок 8 А, Б).

**Таблица 4** – Пациенты с атипичным иммунофенотипом  $\alpha\beta\text{T-LGL}$  лейкоза

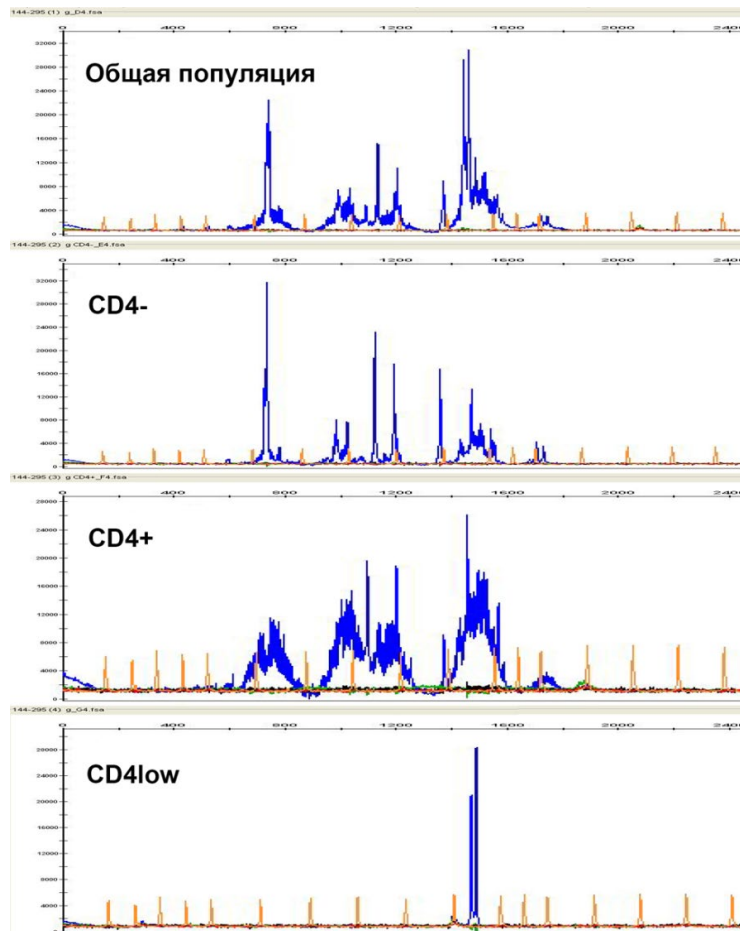
Пациент	Ревматическое заболевание	Кластеры дифференцировки							
		$\alpha\beta\text{TCR}$	CD3	CD4	CD8	CD5	CD16	CD56	CD57
1	РА	+	+	+	–	+	+	+	+
2	РА и СШ	+	+	+	+	НД	–	–	НД
3	БШ	+	+	+(low)	+(low)	+(low)	–	НД	+

*Примечание* – НД – нет данных; РА – ревматоидный артрит; СШ – синдром Шегрена; БШ – болезнь Шегрена



*Примечание* – Популяция опухолевых клеток изображена в синем цвете. А – CD4<sup>low</sup>/CD8<sup>low</sup>; Б – CD4<sup>low</sup>/CD5<sup>low</sup>; В – CD5<sup>low</sup>/CD57<sup>+</sup>.

**Рисунок 8 А** – Дот-плоты распределения лимфоцитов периферической крови по экспрессии CD4, CD5, CD8 и CD57 (пациент № 3 в таблице 4)



*Примечание* – Клональная картина перестройки генов *TCRG* выявлена только в CD4<sup>low</sup> популяции Т-лимфоцитов.

**Рисунок 8 Б** – Фрагментный анализ перестройки генов *TCRG* в несортированной (общая), CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>-</sup> и CD4<sup>low</sup> популяциях Т-лимфоцитов (пациент № 3 в таблице 4)

В остальных 60 случаях  $\alpha\beta$ T-LGL лейкоза опухолевые CD3/CD8-позитивные цитотоксические Т-лимфоциты экспрессировали NK-клеточные маркеры CD57 (93% случаев) и CD16 (29% случаев), а экспрессия пан-Т-клеточного маркера CD5 была снижена или отсутствовала в 88% случаев.

У 17 пациентов с  $\gamma\delta$ T-LGL лейкозом опухолевые CD3-позитивные лимфоциты были CD4-негативны (100% случаев), экспрессировали CD57 (57% случаев) и CD16 (40% случаев). Экспрессия маркера CD8 и CD5 была снижена или отсутствовала в 82% и 100% случаев, соответственно.

NK-клетки LGL лейкоза имели aberrантный иммунофенотип и в одном случае были CD2+, CD3-, CD5low/-, CD7+, CD8-, CD16+, CD56low/- и CD57-, а в другом случае: CD2-, CD3-, CD5-, CD7+, CD8low/-, CD16+, CD56- и CD57+.

Исследование Т-клеточной клональности в периферической крови было выполнено у 93 из 96 пациентов с Т-LGL лейкозом (рисунок 9). Моноклональная реаранжировка генов *TCR* выявлена в 81 случае (87%) и поликлональная в 12 случаях (13%). В костном мозге исследование Т-клеточной клональности выполнено у 42 пациентов. В 37 случаях (88%) была выявлена моноклональная перестройка генов *TCR* и в пяти (12%) поликлональная (рисунок 9).

Исследование Т-клеточной клональности в ткани селезенки выполнено у 12 пациентов, и во всех этих случаях выявлена клональная перестройка генов *TCR* (рисунок 9). В целом, у 92 из 96 пациентов (96%) с Т-LGL лейкозом была выявлена моноклональная реаранжировка генов *TCR* хотя бы в одном из тестируемых образцов: кровь, костный мозг, ткань селезенки.

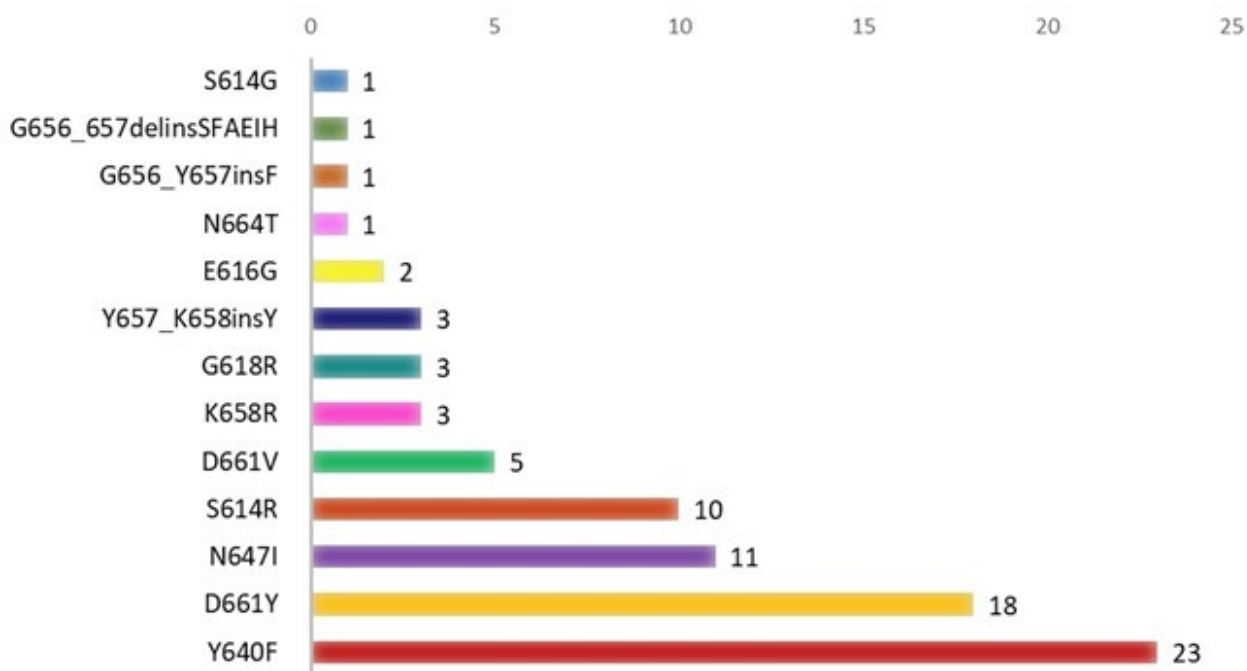


*Примечание* – желтым цветом выделены случаи, в которых не была выявлена клональная перестройка генов *TCR* ни в одном из исследованных образцов, но выявлена мутация в гене *STAT3*; \* – исследование Т-клеточной клональности в ткани селезенки выполнено у 12 пациентов; n – число пациентов.

**Рисунок 9** – Результаты исследования Т-клеточной клональности у пациентов с LGL лейкозом

Мутации в гене *STAT3* хотя бы в одном из тестируемых образцов (кровь, костный мозг, селезенка) были выявлены у 64% пациентов (63 из 98) с LGL лейкозом, ассоциированным с ревматическими заболеваниями. Пациенты с РА достоверно чаще ( $P=0,029$ ) имели мутации в гене *STAT3* по сравнению с пациентами с другими ревматическими заболеваниями: 69% (56 из 81) vs. 41% (7 из 17), соответственно.

Выявлены следующие мутации в гене *STAT3* (рисунок 10): Y640F (23 пациента), D661Y (18 пациентов), N647I (11 пациентов), S614R (10 пациентов), D661V (пять пациентов), Y657\_K658insY (три пациента), G618R (три пациента), K658R (три пациента), E616G (два пациента), S614G (один пациент), G656\_657delinsSFAEIH (один пациент), G656\_Y657insF (один пациент), N664T (один пациент). У 81% пациентов (51 из 63) выявлена одна мутация в гене *STAT3*, а у 19% пациентов (12 из 63) множественные мутации (от двух до четырех).



*Примечание* – По оси абсцисс – число пациентов с данной мутацией. По оси ординат – вариант мутации.

**Рисунок 10** – Мутации в гене *STAT3*, выявленные у пациентов с LGL лейкозом, ассоциированным с ревматическими заболеваниями

Особый диагностический вызов представляют пациенты с поликлональной реаранжировкой генов *TCR* в периферической крови, которая наблюдалась у 12 из 93 пациентов (13%) с Т-LGL лейкозом (рисунок 9). Исследование перестройки генов *TCR* в костном мозге выполнено у 11 из этих 12 пациентов с поликлональной реаранжировкой генов *TCR* в крови, и у семи

пациентов (64%) была выявлена клоальность по реаранжировке хотя бы одного из генов *TCR* (*TCRG*, *TCRB* и *TCRD*) (таблица 5).

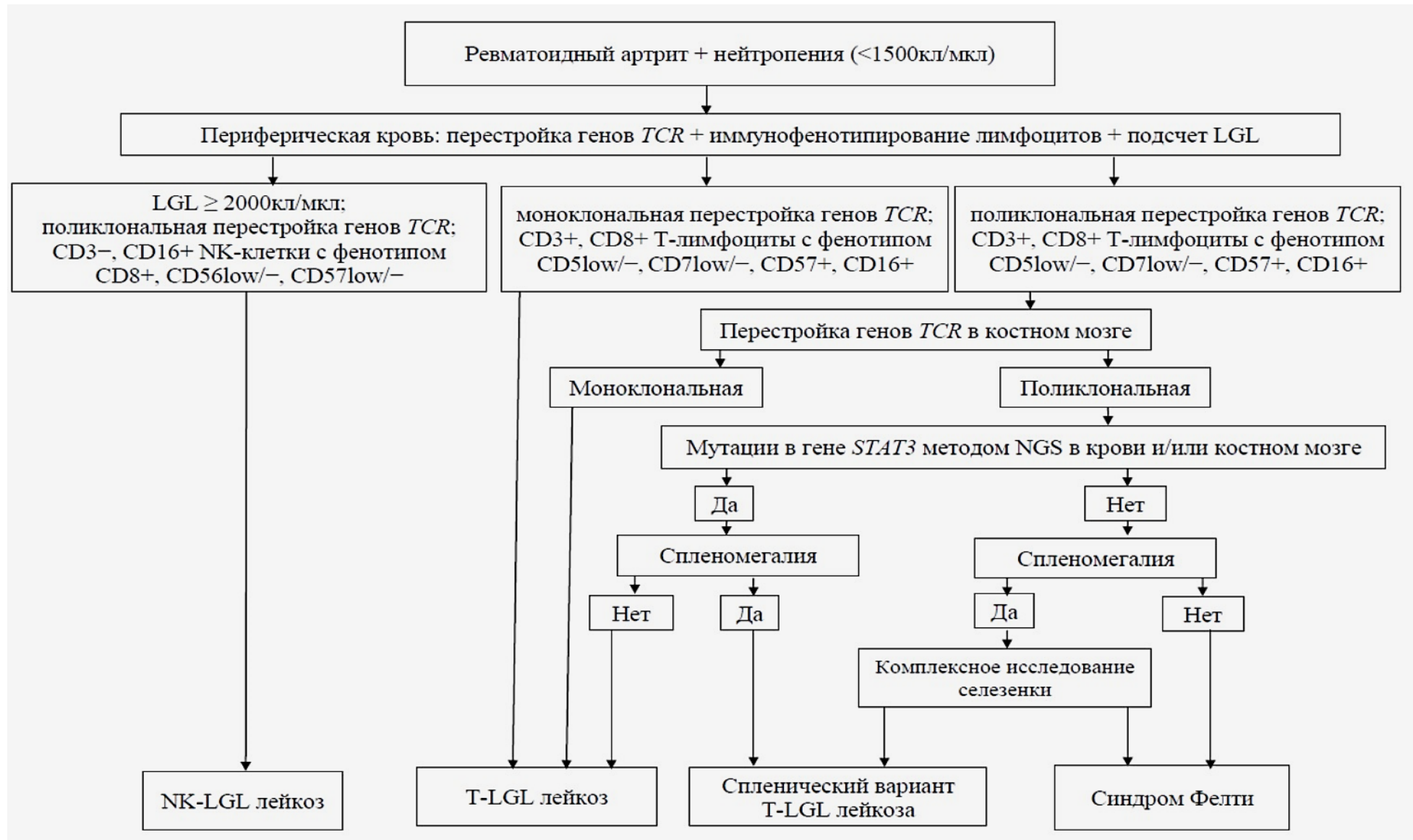
У четырех пациентов (№ 9–12 в таблице 5) из 96 (4%) не выявлена клоальная перестройка генов *TCR* ни в одном из исследованных образцов. Диагноз Т-LGL лейкоза в этих случаях основывался на выявлении типичных для Т-LGL лейкоза мутаций в гене *STAT3* у пациентов с характерной клинической картиной (нейтропения, спленомегалия).

**Таблица 5** – Исследования реаранжировок генов *TCR* и мутаций в гене *STAT3* у 12 пациентов с отсутствием доминантного Т-клеточного клона в крови

Пациент / РЗ	Кровь нейтр. ( $\times 10^9/\text{л}$ )	Реаранжировка генов <i>TCR</i>			Мутация в гене <i>STAT3</i>			Вариант мутации гена <i>STAT3</i>
		кровь	костный мозг	селезенка	кровь	костный мозг	селезенка	
1 / РА	0,022	Поли	Моно	НД	–	–	НД	–
2 / РА	0,126	Поли	Моно	Моно	–	–	НД	–
3 / РА	0,044	Поли	Моно	НД	–	–	НД	–
4 / РА	0,055	Поли	Моно	НД	+	+	НД	Y640F; D661Y
5 / РА	0,551	Поли	Моно	Моно	–	+	+	Y640F
6 / РА	0,066	Поли	Моно	Моно	+	+	+	S614R; Y640F; N647I
7 / РА	0,112	Поли	Моно	Моно	–	+	+	S614R
8 / РА	0,240	Поли	Поли <sup>#</sup>	Моно	–	НД	–	–
9 / РА	1,326	Поли	НД	НД	+	НД	НД	D661Y
10 / РА	0,512	Поли	Поли	НД	+	+	НД	Y640F; N647I; D661Y
11 / РА	0,016	Поли	Поли	НД	+	+	НД	G618R; Y640F; D661Y; D661V
12 / РА	0,444	Поли	Поли	НД	+	–	НД	E616G

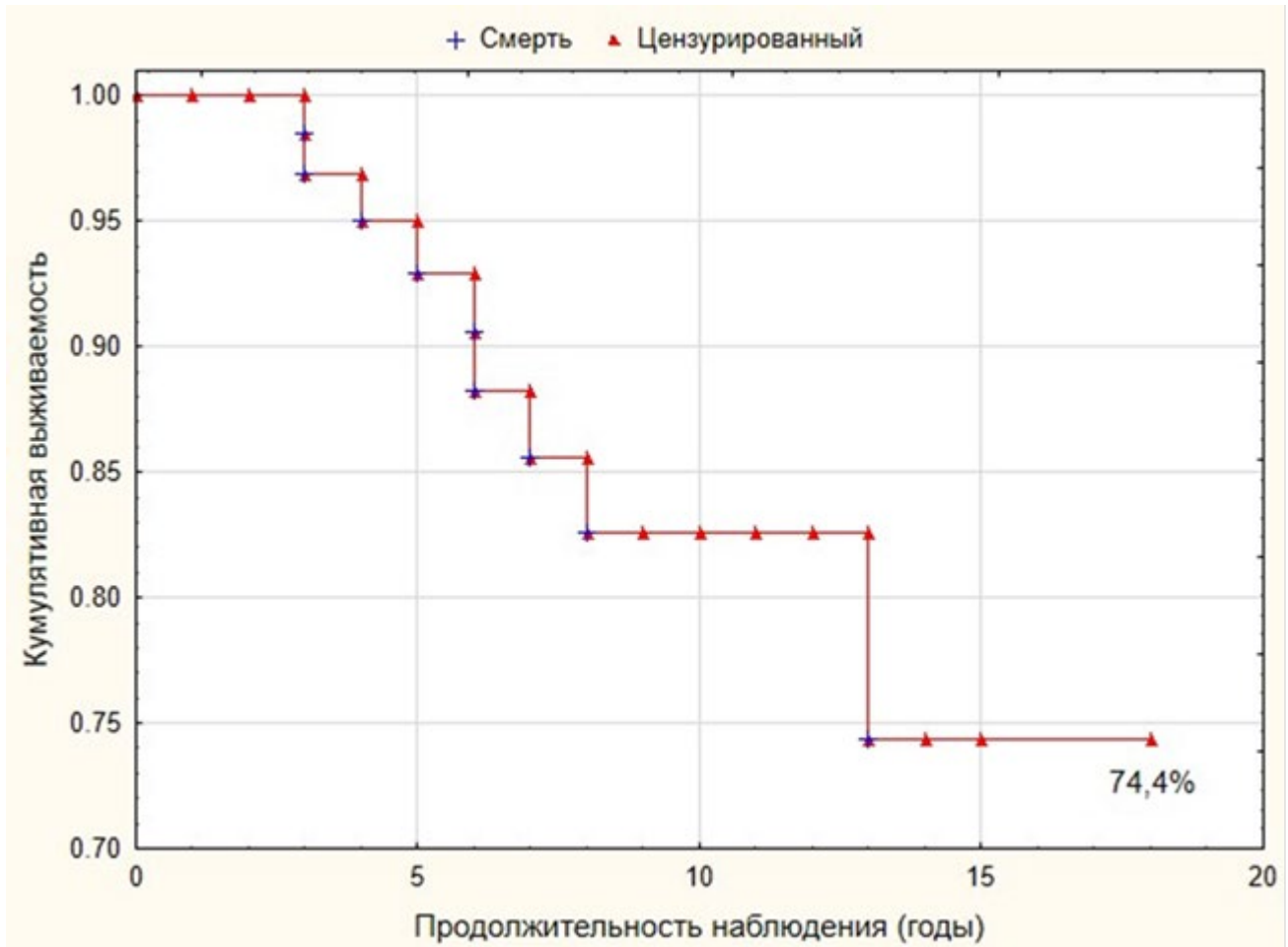
*Примечание* – серым цветом выделены образцы с поликлональной перестройкой генов Т-клеточного рецептора (*TCR*), но наличием мутаций в *STAT3*; # – выполнено исследование реаранжировки генов *TCRG* на ткани трепанобиоптата костного мозга; НД – нет данных; нейтр. – нейтрофилы; Моно – моноклональная реаранжировка генов *TCR*; Поли – поликлональная реаранжировка генов *TCR*; РЗ – ревматическое заболевание; РА – ревматоидный артрит

Нейтропения у пациентов с РА и поликлональной реаранжировкой генов *TCR* в периферической крови может быть ошибочно трактована в рамках синдрома Фелти. На основании результатов исследования Т-клеточной клоальности и мутаций в гене *STAT3* был разработан алгоритм дифференциальной диагностики синдрома Фелти и LGL лейкоза у пациентов с РА (рисунок 11).



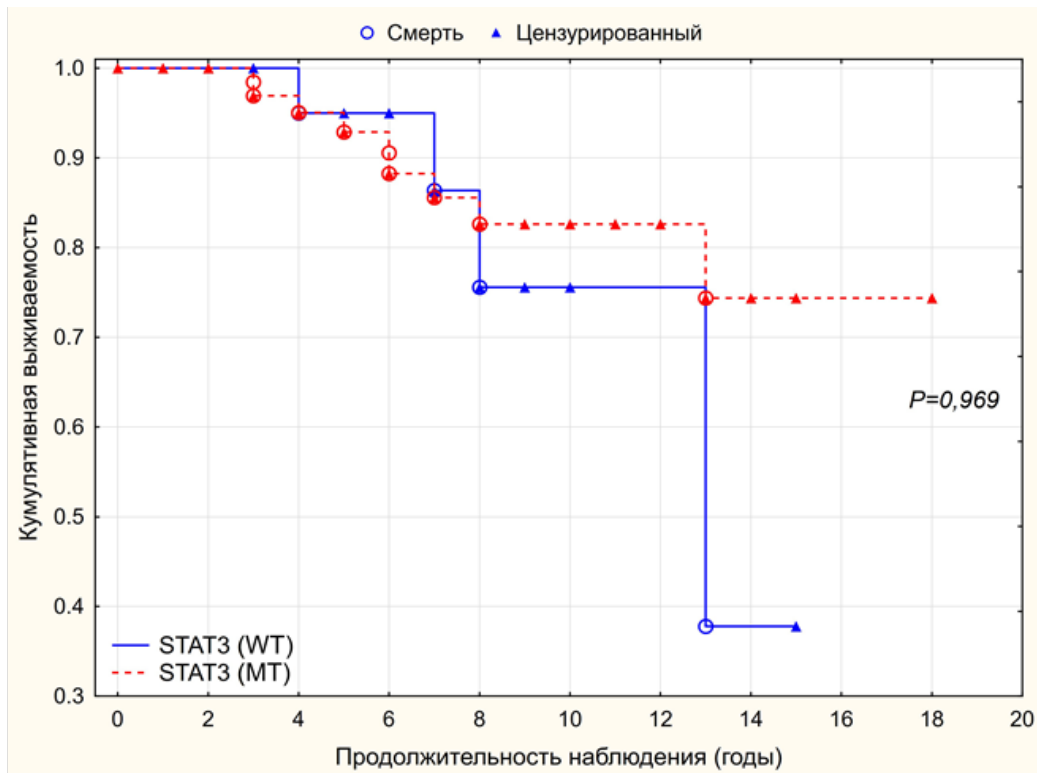
**Рисунок 11** – Алгоритм дифференциальной диагностики LGL лейкоза и синдрома Фелти у пациентов с РА

С медианой наблюдения от момента манифестации LGL лейкоза 4 года (диапазон, 0–18 лет) медиана общей выживаемости в когорте пациентов с ревматическими заболеваниями не была достигнута. Кривая общей выживаемости от момента манифестации LGL лейкоза до последнего визита или смерти пациента представлена на **рисунке 12**.

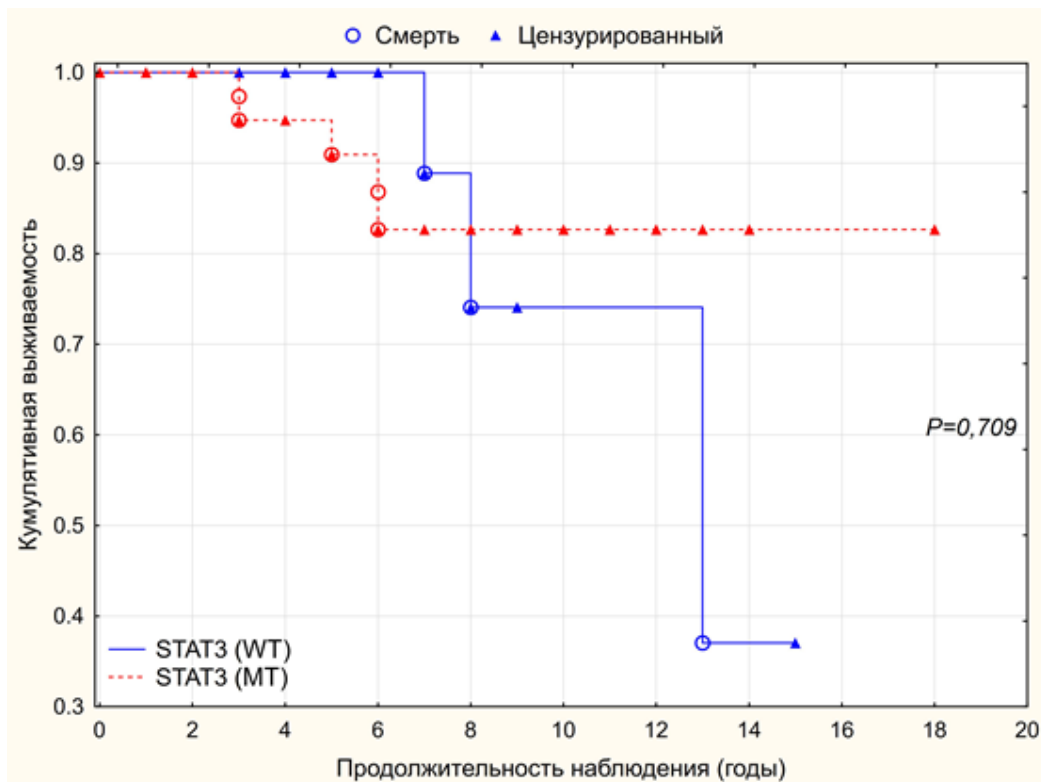


**Рисунок 12** – Кривая общей выживаемости 98 пациентов с LGL лейкозом и ревматическими заболеваниями от момента манифестации LGL лейкоза до последнего визита или смерти

Мутационный статус гена *STAT3* не влиял на общую выживаемость (вычисленную с момента манифестации LGL лейкоза) пациентов с LGL лейкозом как в общей когорте пациентов с ревматическими заболеваниями (рисунок 13), так и в когорте пациентов с РА (рисунок 14).



**Рисунок 13** – Кривые выживаемости пациентов с LGL лейкозом, ассоциированным с ревматическими заболеваниями, с наличием (MT) и без наличия (WT) мутаций в гене *STAT3*



**Рисунок 14** – Кривые выживаемости пациентов с РА-ассоциированным LGL лейкозом с наличием (MT) и без наличия (WT) мутаций в гене *STAT3*

## Клональная гетерогенность T-LGL лейкоза у пациентов с ревматическими заболеваниями

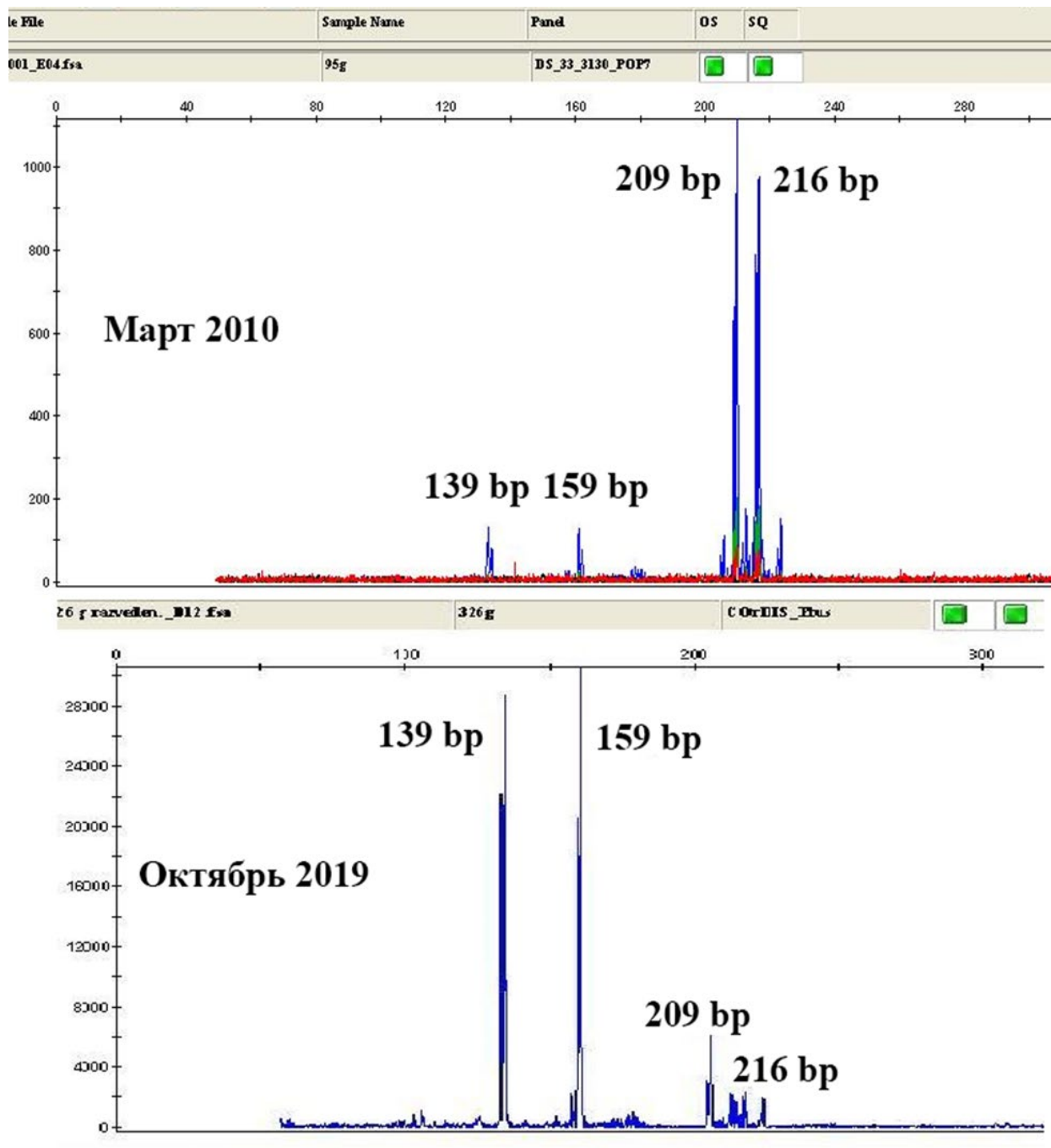
Серийные исследования Т-клеточной клональности методом фрагментного анализа с медианой 33 месяца (диапазон, 4–165 месяцев) были выполнены у 43 пациентов. У двух из 43 пациентов (5%) выявлен клональный дрейф (сдвиг). Данные этих пациентов представлены в таблице 6.

**Таблица 6** – Данные фрагментного анализа и NGS исследования у пациентов с клональным дрейфом

Пациент	РЗ	Время (месяцы) до клонального дрейфа	Длина доминирующих клональных продуктов <i>TCRG</i> (bp)	Мутации в гене <i>STAT3</i> (VAF %)
1	РА	115	209 и 216 → 133 и 159	N647I (8%) → N647I (0,4%)
2	РА	123 (до первого дрейфа) 29 (до второго дрейфа)	165 → 212 → 170	S614R (8,6%); Y640F (0,8%); D661V (1,5%) → Y640F (9%) → D661Y (1,4%)
<i>Примечание</i> – РЗ – ревматическое заболевание; РА – ревматоидный артрит; VAF – нагрузка мутантного аллеля; <i>TCRG</i> – ген, кодирующий $\gamma$ -субъединицу Т-клеточного рецептора; bp – пара нуклеотидов (оснований)				

У пациента № 1 клональный дрейф был выявлен через 115 месяцев (рисунок 15). У пациента № 2 за период наблюдения выявлен двойной клональный дрейф: первый – через 123 месяца от первичного исследования, а второй – через 29 месяцев после первого дрейфа.

У обоих пациентов на момент диагностирования клонального дрейфа наблюдалось изменение нагрузки мутантного аллеля ранее выявленной мутации и/или появление новых мутаций в гене *STAT3*.



*Примечание* – Доминирующая в марте 2010 года клональная популяция (пики 209 bp и 216 bp) к октябрю 2019 года сократилась, а ранее минорная клональная популяция (пики 133 bp и 159 bp) стала доминирующей.

**Рисунок 15** – Результаты фрагментного анализа перестройки генов TCRG, иллюстрирующие клональный дрейф у пациента № 1 (таблица 6)

Анализ последовательностей амплифицированной ДНК у 12 пациентов с множественными мутациями в гене *STAT3* позволил установить, что в восьми случаях мутации располагались на разных аллелях гена *STAT3*, а в двух случаях на одном аллеле (таблица 7). В двух других случаях из-за технических ограничений не было возможности оценить расположение мутаций гена *STAT3*

на аллелях. Таким образом, у восьми из 96 пациентов (8%) с T-LGL лейкозом мутации располагались на разных аллелях гена *STAT3*.

Феномен клонального дрейфа и анализ последовательностей амплифицированной ДНК у пациентов с множественными мутациями в гене *STAT3* свидетельствуют о клональной гетерогенности T-LGL лейкоза, ассоциированного с ревматическими заболеваниями, что подтверждает гипотезу хронической антигенной стимуляции в патогенезе этого заболевания.

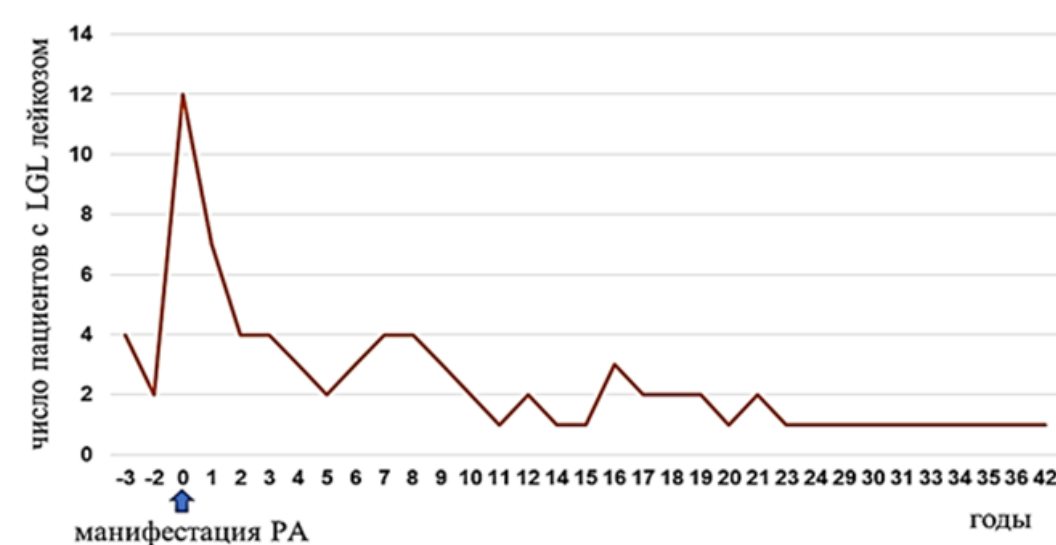
**Таблица 7** – Клинические и молекулярные характеристики 12 пациентов с LGL лейкозом и множественными мутациями в гене *STAT3*

Пациент	Диагноз	Образец для NGS тестирования гена <i>STAT3</i>	Мутация в гене <i>STAT3</i> (VAF %)	Расположение мутаций
1	РА	Кровь	<b><i>Y640F</i></b> (4%); D661Y (0,6%)	Разные аллели
2	РА	Кровь	<b><i>Y640F</i></b> (4,25%); S614R (1,95%)	Нет данных
3	РА	Кровь	S614R (1,6%); G618R (1,3%)	Разные аллели
4	РА и СШ	Кровь	<b><i>N647I</i></b> (12,9%); <i>Y640F</i> (0,9%); S614G (1,6%)	<i>N647I</i> и <i>Y640F</i> расположены на одном аллеле <sup>#</sup>
5	РА и СШ	Кровь	D661V (15%); D661Y (15%)	Разные аллели
6	РА	Костный мозг	<b><i>D661Y</i></b> (5,7%); <i>Y640F</i> (0,8%); G656_657delinsSFAEIH (1%)	Разные аллели
7	РА	Селезенка	<b><i>S614R</i></b> (13,8%); <i>N647I</i> (3,5%); <i>Y640F</i> (0,8%)	Разные аллели
8	РА	Кровь	<b><i>S614R</i></b> (8,16%); <i>Y640F</i> (0,8%); D661V (1,5%)	Разные аллели
9	РА	Костный мозг	<b><i>D661Y</i></b> (5,4%); <i>Y640F</i> (1,3%); <i>N647I</i> (0,8%)	Разные аллели
10	РА и СШ	Кровь	D661V (0,5%); D661Y (1,3%); <i>Y640F</i> (0,6%); G618R (1,3%)	Разные аллели
11	СКВ и СШ	Костный мозг	E616G (0,6%); K658R (< 0,5%)	Нет данных
12	БШ	Кровь	<b><i>N664T</i></b> (4,5%); D661V (4,3%)	Один аллель

*Примечание* – доминирующий клон выделен жирным шрифтом и курсивом; VAF – нагрузка мутантного аллеля; NGS – секвенирование нового поколения; # – определить, расположена ли мутация S614G на одном или разных аллелях с мутациями *N647I* и *Y640F*, не представлялось возможным

## Анализ хронологической последовательности манифестации LGL лейкоза и ревматоидного артрита

В когорте из 81 пациента с РА-ассоциированным LGL лейкозом в 25 случаях (31%) LGL лейкоз манифестировал в интервале от 2 до 3 лет до клинической манифестации РА, одновременно с РА или в течение первого года после начала РА (рисунок 16). У остальных 56 пациентов (69%) LGL лейкоз манифестировал более чем через год после РА (медиана 10 лет, диапазон 2–42 года).



**Рисунок 16** – Гистограмма. Число пациентов с манифестацией LGL лейкоза относительно времени клинической манифестации ревматоидного артрита

Диаграмма распределения пациентов в зависимости от хронологической последовательности манифестаций LGL лейкоза и РА представлена на рисунке 17.



**Рисунок 17** – Распределение пациентов с LGL лейкозом и ревматоидным артритом в зависимости от хронологии манифестаций заболеваний

Объединение в одну когорту пациентов, у которых гематологические проявления LGL лейкоза были диагностированы до РА или одновременно с ним, с пациентами, у которых LGL лейкоз манифестировал в течение первого года от клинических проявлений РА, объясняется несколькими причинами. Во-первых, проводя аналогию с паранеопластическим артритом, мы взяли максимальное время, которое обычно требуется до диагностики гематологической опухоли. Во-вторых, мы учитывали низкую кинетику опухолевых клеток при LGL лейкозе, большинство из которых находится в G0/G1 фазе клеточного цикла. Это требует достаточного времени для появления опухолевого клона, даже учитывая высокочувствительные методы детекции, используемые нами в этом исследовании.

Мы сравнили основные характеристики пациентов, у которых LGL лейкоз развился до клинической манифестации РА, одновременно с ней или в течение года после нее, и пациентов, у которых LGL лейкоз развился через год или позже с момента клинической манифестации РА. В анализируемых когортах пациентов не выявлено статистически значимых различий в таких характеристиках LGL лейкоза как число нейтрофилов и лимфоцитов (в том числе больших гранулированных лимфоцитов) в периферической крови, спленомегалия и мутации в гене *STAT3*. Также не было выявлено достоверных различий в сравниваемых когортах по РФ и АЦЦП-позитивности РА, тем не менее, что вполне ожидаемо, эрозивный артрит наблюдался статистически значимо чаще ( $P=0,0012$ ) в когорте пациентов с РА, у которых манифестация LGL лейкоза развилась более чем через год после клинических проявлений РА. Начало LGL лейкоза до манифестации или практически одновременно с манифестацией РА предполагает триггерный эффект опухолевых цитотоксических лимфоцитов на развитие РА у этих пациентов.

## Спленический вариант T-LGL лейкоза у пациентов с ревматическими заболеваниями

У 35 пациентов с LGL лейкозом, ассоциированным с ревматическими заболеваниями, абсолютное число больших гранулированных лимфоцитов в периферической крови было менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  (алейкемический вариант LGL лейкоза). Семи из этих 35 пациентов в связи с персистирующей глубокой нейтропенией и массивной спленомегалией с диагностической и лечебной целью была выполнена спленэктомия. У всех семи пациентов (пять женщин и двое мужчин) диагностирован РА. Медиана возраста на момент выявления нейтропении и/или спленомегалии составляла 60 лет (диапазон, 39–76 лет). Медиана числа нейтрофилов в крови была  $0,112 \times 10^9/\text{л}$  (диапазон,  $0,056$ – $0,240 \times 10^9/\text{л}$ ). Медиана числа лимфоцитов в крови составила  $0,611 \times 10^9/\text{л}$  (диапазон,  $0,460$ – $0,876 \times 10^9/\text{л}$ ).

Медиана массы удаленных селезенок была 1220 г (диапазон, 892–2100 г). Результаты морфологического, цитогенетического и молекулярного исследования селезенки этих пациентов представлены в таблицах 8 и 9. Красная пульпа селезенки, преимущественно тяжи и в меньшей степени синусоиды, была инфильтрирована цитотоксическими CD3/TIA-1-позитивными Т-лимфоцитами. Белая пульпа была сохранна в пяти случаях и атрофирована в двух. Клональная перестройка генов *TCR* выявлена во всех семи случаях. Мутации гена *STAT3* в ткани селезенки выявлены у трех из семи пациентов. Во всех пяти исследованных случаях *iso(7q)* и трисомия 8-й хромосомы отсутствовали. При морфологическом исследовании костного мозга убедительные данные за опухолевое поражение не были получены ни у одного из этих пациентов. Однако исследование Т-клеточной клональности и мутаций гена *STAT3* позволило выявить вовлечение в опухолевый процесс крови и/или костного мозга у шести из семи пациентов. Лимфоидная опухоль имела индолентное течение, и не было ни одного случая смерти, связанного с прогрессированием неоплазии.

**Таблица 8** – Основные клинические данные, результаты цитогенетического и молекулярного исследований ткани селезенки у семи пациентов со спленическим вариантом T-LGL лейкоза

Пациент / пол / возраст <sup>#</sup>	Кровь			% лимф. в КМ	Селезенка						
	нейтр. ( $\times 10^9/\text{л}$ )	лимф ( $\times 10^9/\text{л}$ )	LGL ( $\times 10^9/\text{л}$ )		размер (мм)	масса (г)	перестройка генов <i>TCR</i>			мутации в гене <i>STAT3</i>	iso(7q) / +8
							<i>TCRG</i>	<i>TCRB</i>	<i>TCRD</i>		
1 / Ж / 46	0,084	0,876	0,276	10,4	270×170×80	2100	Поли	Моно	Поли	–	– / –
2 / Ж / 63	0,056	0,630	<0,5	14	240×170×75	1950	Моно	Моно	Поли	–	– / –
3 / М / 60	0,154	0,756	0,455	10	215×150×55	892	Моно	Моно	Поли	D661Y	– / –
4 / М / 39	0,126	0,490	0,196	22,6	310×190×110	НД	Моно	НД	НД	–	НД
5 / Ж / 58	0,112	0,476	0,063	18,4	235×129×120	1220	Моно	Поли	Моно (биаллельная)	S614R	– / –
6 / Ж / 76	0,058	0,611	<0,5	21,6	160×100×80	900	Моно	Моно	Моно (биаллельная)	D661Y	НД
7 / Ж / 69	0,240	0,460	<0,5	5,2	210×130×80	НД	Моно	Моно	Моно (биаллельная)	–	– / –

*Примечание* – # – возраст (лет) на момент манифестации LGL лейкоза; НД – нет данных; КМ – костный мозг

**Таблица 9** – Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования селезенки у семи пациентов со спленическим вариантом T-LGL лейкоза

Пациент	Лимфоидная инфильтрация красной пульпы	Белая пульпа	Вариант LGL лейкоза	Иммунофенотип лимфоидных клеток, инфильтрирующих красную пульпу						
				CD3	CD4	CD8	CD16	CD43	TIA-1	granzyme B
1	Невыраженная	Сохранна; с наличием GCs	$\alpha\beta\text{T}$	+	–	+	+	+	+(low)	–
2	Умеренная	Сохранна; с наличием GCs	$\alpha\beta\text{T}$	+	–	+	–	+	+	–
3	Умеренная	Сохранна; с наличием GCs	$\alpha\beta\text{T}$	+	–	+	–	+	+	–
4	Умеренная	Атрофия; фолликулы без GCs	$\alpha\beta\text{T}$	+	–	+	+	+	+	–
5	Умеренная	Атрофия; фолликулы без GCs	$\gamma\delta\text{T}$	+	–	–	+	НД	+	+
6	Умеренная	Сохранна; с наличием GCs	Биклональная: $\gamma\delta\text{T}$ и $\alpha\beta\text{T}$	+	–	+	+	+	+	–
7	От умеренной до выраженной	Сохранна; с наличием GCs	Биклональная: $\gamma\delta\text{T}$ и $\alpha\beta\text{T}$	+	–	–	+	+	+	–

У двух из семи пациентов (№ 3 и № 5 в таблицах 8 и 9) мы имели возможность сравнить опухолевую нагрузку в крови, костном мозге и селезенке по значению VAF гена *STAT3*. На основании выявления (или отсутствия) доминирующего клона методом фрагментного анализа мы могли также оценить вовлеченность крови, костного мозга и селезенки в опухолевый процесс. Результаты этих исследований представлены в таблице 10.

**Таблица 10** – Результаты исследования перестройки генов *TCR* и нагрузки мутантного аллеля гена *STAT3* в крови, костном мозге и селезенке

Пациент*/ пол / возраст (лет)	Тестируемый материал	Перестройка генов <i>TCR</i>			<i>STAT3</i> мутации (VAF %)
		<i>TCRG</i>	<i>TCRB</i>	<i>TCRD</i>	
3 / М / 60	Кровь	Поли	Моно (сомнительно)	Поли	D661Y (2,8%)
	Селезенка	Моно	Моно	Поли	D661Y (10,4%)
5 / Ж / 58	Кровь	Поли	Поли	Поли	–
	Костный мозг	Поли	Поли	Моно	S614R (0,8%)
	Селезенка	Моно	Поли	Моно	S614R (9,2%)

*Примечание* – \* – соответствует номеру пациента в таблицах 8 и 9; TCR – Т-клеточный рецептор; *TCRG* – ген, кодирующий  $\gamma$ -субъединицу TCR; *TCRB* – ген, кодирующий  $\beta$ -субъединицу TCR; *TCRD* – ген, кодирующий  $\delta$ -субъединицу TCR; Моно – моноклональная реаранжировка генов *TCR*; Поли – поликлональная реаранжировка генов *TCR*; VAF – нагрузка мутантного аллеля

Еще у двух пациентов с РА и аналогичной клинической картиной, у которых число больших гранулированных лимфоцитов в периферической крови было менее  $1 \times 10^9$ /л и морфологическое исследование костного мозга тоже не выявило признаков лимфоидной инфильтрации, мы также имели возможность сравнить опухолевую нагрузку в крови, костном мозге и селезенке (таблица 11).

Таблица 11

Пол / возраст (лет)	Тестируемый материал	Перестройка генов <i>TCR</i>			<i>STAT3</i> мутации (VAF %)
		<i>TCRG</i>	<i>TCRB</i>	<i>TCRD</i>	
М / 42	Кровь	Поли	Поли	Поли	–
	Костный мозг	Моно	Поли	Моно	Y640F (0,8%)
	Селезенка	Моно	Поли	Моно	Y640F (14%)
М / 76	Кровь (2018 год)	Поли	Поли	Поли	N647I (1%)
	Костный мозг (2018 год)	Моно	Поли	Моно	S614R (9,2%)
	Селезенка (2015 год)	Моно	Поли	Моно	S614R (13,8%); N647I (3,5%); Y640F (0,8%)

*Примечание* – *TCR* – Т-клеточный рецептор; *TCRG* – ген, кодирующий  $\gamma$ -субъединицу *TCR*; *TCRB* – ген, кодирующий  $\beta$ -субъединицу *TCR*; *TCRD* – ген, кодирующий  $\delta$ -субъединицу *TCR*; Моно – моноклональная реаранжировка генов *TCR*; Поли – поликлональная реаранжировка генов *TCR*; VAF – нагрузка мутантного аллеля

У всех четырех исследованных пациентов максимальная нагрузка мутантного аллеля гена *STAT3* наблюдалась в селезенке, в меньшей степени в костном мозге и в еще меньшей степени (или вообще была ниже установленного порога детекции) в периферической крови. Эти данные коррелировали с выявлением доминантного клона методом фрагментного анализа в соответствующем тестируемом материале: моноклональная перестройка генов *TCR* была выявлена в селезенке у всех четырех пациентов, но отсутствовала (у трех пациентов) или была сомнительна (у одного пациента) в периферической крови. Данные этих молекулярных исследований согласуются с клиническими результатами (массивной спленомегалией, отсутствием увеличенного числа больших гранулированных лимфоцитов в периферической крови и опухолевой инфильтрации костного мозга при морфологическом обследовании) и убедительно демонстрируют, что селезенка у этих пациентов является основным местом опухолевого поражения.

Хотя эти семь случаев удовлетворяют критериям первичной лимфомы селезенки, однако термин «спленический вариант лейкоза из больших гранулированных лимфоцитов» представляется более подходящим из-за сходства с клинической презентацией T-LGL лейкоза, иммунофенотипом опухолевых клеток, морфологией селезенки при ее поражении T-LGL лейкозом и наличием типичных мутаций в гене *STAT3*.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ревматическими заболеваниями В-клеточные и Т/НК-клеточные лимфоидные опухоли составляют 75% и 25% случаев, соответственно. Преобладающим вариантом лимфоидной опухоли у пациентов с болезнью Шегрена является MALT-лимфома слюнной железы (84% случаев), а у пациентов с ревматоидным артритом – Т-LGL лейкоз (69% случаев).

2. Крупноклеточная В-клеточная лимфома диагностирована у 7% пациентов с ревматическими заболеваниями: диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома в 93% случаев и крупноклеточная В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами в 7% случаев.

На основании иммуногистохимического алгоритма Ханса non-GCB подтип установлен в 75% случаев. Транслокация гена *c-MYC* не наблюдалась ни в одном случае, но дополнительные копии гена *c-MYC* выявлены у 32% пациентов. В 10% случаев крупноклеточная В-клеточная лимфома была EBV-позитивной.

3. Клональная взаимосвязь диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и лимфомы маргинальной зоны установлена на основании идентичности реаранжировки генов *IGHV* для каждой пары лимфом у пяти из шести пациентов с ревматическими заболеваниями; однако в одном случае результаты фрагментного анализа указывали на отсутствие клонального родства.

4. Лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов (Т-клеточный вариант в 96 случаях и НК-клеточный в двух случаях) диагностирован у 25% пациентов с ревматическими заболеваниями. У 83% пациентов с LGL лейкозом был ревматоидный артрит. Основными манифестациями LGL лейкоза были нейтропения (93% пациентов) и спленомегалия (56% пациентов). В 43% случаев число больших гранулированных лимфоцитов в периферической крови было  $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ . У 13% пациентов с Т-LGL лейкозом из-за низкой опухолевой нагрузки моноклональная пролиферация Т-лимфоцитов в периферической крови не выявляется. У 64% пациентов с поликлональной реаранжировкой генов *TCR* в периферической крови выявляется моноклональная реаранжировка генов *TCR* в костном мозге. С медианой наблюдения от момента манифестации LGL лейкоза 4 года (диапазон, 0–18 лет) медиана общей выживаемости в когорте пациентов с ревматическими заболеваниями не была достигнута.

5. Мутации в гене *STAT3* методом NGS выявлены у 64% пациентов с LGL лейкозом, ассоциированным с ревматическими заболеваниями: одиночные – в 81% случаев, множественные – в 19% случаев. Мутации в гене *STAT3*

выявляются у 4% пациентов с поликлональной реаранжировкой генов *TCR* как в крови, так и в костном мозге. Пациенты с LGL лейкозом и ревматоидным артритом достоверно чаще ( $P = 0,029$ ) по сравнению с пациентами с другими ревматическими заболеваниями имеют мутации в гене *STAT3*: 69% (56 из 81) vs 41% (7 из 17), соответственно. Пациенты с РА-ассоциированным LGL лейкозом и мутацией в гене *STAT3* достоверно чаще позитивны по РФ ( $P = 0,011$ ) и АЦЦП ( $P = 0,017$ ) по сравнению с пациентами с диким типом гена *STAT3*. Мутационный статус гена *STAT3* не оказывает негативного влияния на прогноз у пациентов с LGL лейкозом и ревматоидным артритом.

6. Серийное исследование перестроек генов *TCR* методом фрагментного анализа с медианой наблюдения 33 месяца выявило клональный дрейф у 5% пациентов с T-LGL лейкозом, ассоциированным с ревматическими заболеваниями. Анализ последовательностей амплифицированной ДНК показал, что у 8% пациентов мутации гена *STAT3* располагались на разных аллелях. Результаты этих исследований свидетельствуют о клональной гетерогенности T-LGL лейкоза у пациентов с ревматическими заболеваниями.

7. У пациентов с ревматоидным артритом и T-LGL лейкозом в 31% случаев T-LGL лейкоз предшествовал или манифестировал в течение первого года после клинической манифестации ревматоидного артрита, что предполагает триггерный эффект опухолевых цитотоксических Т-лимфоцитов на развитие ревматоидного артрита у этих пациентов.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ревматическими заболеваниями и необъяснимой нейтропенией (например, при подозрении на синдром Фелти) для проведения диагностики лейкоза из больших гранулированных лимфоцитов необходимы следующие исследования:

- цитологическое исследование мазка периферической крови с подсчетом числа больших гранулированных лимфоцитов;
- иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови с оценкой маркеров CD3, CD8, CD5, CD7, CD16, CD56 и CD57;
- исследование перестроек генов *TCR* методом фрагментного анализа в периферической крови.

Отсутствие клональной перестройки генов *TCR* в периферической крови не исключает наличие у пациента T-LGL лейкоза и требует исследования Т-клеточной клональности с оценкой перестройки генов *TCR* в костном мозге и проведения NGS для выявления мутаций в гене *STAT3* в крови и костном мозге.

2. Диагностика спленического варианта T-LGL лейкоза требует комплексного междисциплинарного подхода. Дифференциальная диагностика этого варианта неоплазии с гепатоспленической Т-клеточной лимфомой должна осуществляться с учетом клинической картины течения болезни, возраста и пола пациента, ассоциированного аутоиммунного заболевания, картины крови, гистологического и иммуногистохимического исследования селезенки, а также результатов FISH исследования селезенки на наличие iso(7q) и трисомии 8-й хромосомы.

3. Заключение о трансформации лимфомы маргинальной зоны в диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому у пациентов с ревматическими заболеваниями должно основываться на результатах фрагментного анализа перестройки генов *IGHV* в каждой из лимфом.

4. Высокий индекс пролиферативной активности Ki-67 ( $\geq 40\%$ ) лимфомы маргинальной зоны у пациентов с ревматическим заболеванием требует пристального контроля за ними из-за риска трансформации в крупноклеточную В-клеточную лимфому.

## СПИСОК СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах и изданиях, указанных в перечне ВАК при Минобрнауки России

1. Трудности диагностики лимфоидных неоплазий у больных ревматоидным артритом / В.Р. Городецкий, Н.А. Пробатова, О.А. Логвиненко, В.И. Васильев, Ю.В. Сидорова, Н.В. Рыжикова, Н.А. Купрышина, Т.Т. Кондратьева, А.И. Павловская, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2009. – Том 47. – № 3. – С. 94–101.

2. Роль биопсии околоушной слюнной железы в ранней диагностике лимфом при болезни Шегрена / В.И. Васильев, О.А. Логвиненко, Н.А. Пробатова, Н.В. Кокосадзе, В.Р. Городецкий, А.М. Ковригина, Т.Т. Кондратьева, Б.В. Митриков, И.В. Гайдук, Т.Н. Сафонова, М.В. Симонова, С.Г. Раденска-Лоповок, Е.Ю. Варламова // Терапевтический архив. – 2009. – Том 81. – № 6. – С. 20–26.

3. Дифференциальная диагностика плазматических дискразий в ревматологической практике / В.И. Васильев, В.Р. Городецкий, О.А. Логвиненко, Н.А. Пробатова, Е.Ю. Варламова, А.И. Павловская, М.А. Френкель, С.Х. Седышев, С.Г. Пальшина, Е.Л. Насонов // Современная ревматология. – 2010. – Том 4. – № 4. – С. 16–24.

4. Клинические проявления васкулита в дебюте множественной миеломы / В.И. Васильев, В.Р. Городецкий, С.Х. Седышев, Н.А. Пробатова, А.И. Павловская, М.Ю. Варламова, С.Г. Пальшина, А.Л. Логунов, О.А. Логвиненко, Е.В. Сокол, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2010. – Том 48. – № 1. – С. 81–87.

5. Ревматоидный артрит с синдромом Шегрена и MALT-лимфомой околоушной слюнной железы, ассоциированный с множественной миеломой. Описание случая и обзор литературы / В.Р. Городецкий, Н.А. Пробатова, О.А. Логвиненко, В.И. Васильев, М.Д. Огородникова, С.Х. Седышев, М.В. Симонова, Т.Н. Сафонова, Е.Ю. Варламова, Л.В. Мехеда, Н.В. Малахова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2010. – Том 48. – № 2. – С. 103–106.

6. Сухой синдром как проявление AL-амилоидоза / В.И. Васильев, С.Х. Седышев, В.Р. Городецкий, С.Г. Раденска-Лоповок, Е.Б. Родионова, О.А. Логвиненко, Н.А. Пробатова, Е.Ю. Варламова, А.А. Дмитриев // Научно-практическая ревматология. – 2011. – Том 49. – № 5. – С. 92–97.

7. Лимфопролиферативные и миелопролиферативные синдромы при аутоиммунных заболеваниях / В.И. Васильев, В.Р. Городецкий, О.А. Логвиненко, С.Х. Седышев, Е.Б. Родионова, Н.А. Пробатова, Н.В. Кокосадзе, А.М. Павловская, М.А. Френкель, Е.Ю. Варламова, А.М. Ковригина, Б.В. Бидерман, Ю.В. Сидорова, И.В. Гайдук, А.Б. Боровская, Т.Н. Сафонова // Гематология и трансфузиология. – 2012. – Том 57. – № 3. – С. 36–37.

8. Дифференциальная диагностика ревматических и онкогематологических заболеваний, поражающих полость и придаточные пазухи носа / В.И. Васильев, Е.В. Сокол, С.Х. Седышев, В.Р. Городецкий, Е.Н. Александрова, О.А. Логвиненко, С.Г. Пальшина, Е.Б. Родионова, С.Г. Раденска-Лоповок, Н.А. Пробатова, Н.В. Кокосадзе, А.И. Павловская, А.М. Ковригина, Е.Ю. Варламова, Т.Н. Сафонова, А.Б. Боровская, И.В. Гайдук, О.В. Мухортова, И.П. Асланиди, Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. – 2014. – Том 86. – № 5. – С. 62–72.

9. Первичная лимфома печени у пациентки с болезнью Шегрена (описание случая и обзор литературы) / В.Р. Городецкий, Н.А. Пробатова, В.И. Васильев, Л.И. Вардаев, Р.В. Ипаткин, З.Р. Габуния, С.В. Петухова, И.О. Иванников // Терапевтический архив. – 2015. – Том 87. – № 5. – С. 90–94.

10. Макроглоссия и увеличение поднижнечелюстных слюнных желез в диагностике AL-амилоидоза в практике врача-стоматолога. Описание случая и обзор литературы / Е.Б. Родионова, В.И. Васильев, И.В. Гайдук, В.Р. Городецкий, С.Г. Пальшина, С.Г. Раденска-Лоповок, Т.Н. Сафонова // Российская стоматология. – 2015. – Том 8. – № 4. – С. 25–31.

11. Первичные онкогематологические заболевания, дебютирующие с поражения больших слюнных желез в ревматологической практике / В.И. Васильев, И.В. Гайдук, С.Г. Пальшина, В.Р. Городецкий, Е.В. Сокол, Е.Б. Родионова, М.В. Бурцева, Н.С. Шорникова, Н.А. Пробатова, Н.В. Кокосадзе, А.И. Павловская, Н.А. Купрышина, Т.Н. Сафонова // Современная ревматология. – 2019. – Том 13. – № 1. – С. 44–51.

12. Взаимосвязь болезни Шегрена, склеродермии и злокачественных онкогематологических заболеваний / В.И. Васильев, Б.Д. Чальцев, В.Р. Городецкий, С.Г. Пальшина, Н.С. Шорникова, Л.П. Ананьева, И.В. Гайдук, Н.В. Кокосадзе, Н.А. Пробатова, А.И. Павловская, Е.Б. Родионова, Т.Н. Сафонова, А.А. Балабина // Терапевтический архив. – 2020. – Том 92. – № 12. – С. 126–136.

13. Клинико-лабораторная характеристика лимфопролиферативных изменений при болезни Шегрена, ассоциированной с антицентромерными антителами / Б.Д. Чальцев, В.И. Васильев, С.Г. Пальшина, В.Р. Городецкий, А.В. Торгашина, Л.А. Шорникова, Н.А. Пробатова, Н.В. Кокосадзе, Е.Б. Родионова, Т.Н. Сафонова, И.В. Гайдук, А.А. Новиков // Клиническая медицина. – 2021. – Том 99. – № 5–6. – С. 353–360.

14. Трансформированный вариант диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы желудка у пациентки с сочетанием болезни Шегрена и системной склеродермии (описание случая и обзор литературы) / В.И. Васильев, В.Р. Городецкий, Б.Д. Чальцев, Н.А. Пробатова, Н.С. Шорникова, Н.В. Кокосадзе, А.И. Павловская, Е.А. Борисенко, И.В. Гайдук // Современная ревматология. – 2022. – Том 16. – № 6. – С. 84–91.

15. Лимфопролиферативные опухоли при ревматических болезнях / В.Р. Городецкий, И.В. Поддубная, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2024. – Том 62. – № 6. – С. 575–581.

Статьи, опубликованные в зарубежных журналах, индексируемых в базе данных MEDLINE, Web of Science и/или Scopus и приравненных или входящих в перечень журналов, рекомендуемых ВАК. Полные тексты этих статей представлены на платформе PubMed.

1. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the liver in a patient with Sjogren syndrome / V. Gorodetskiy, W. Klapper, N. Probatova, V. Vasilyev // Case Reports in Oncological Medicine. – 2016. – Vol. 2016. – Article ID 2053257, 5 pages. DOI: 10.1155/2016/2053257.

2. Unusual course of generalized lymph node primary plasmacytoma in a patient with Sjögren's syndrome: a case report / V.R. Gorodetskiy, N.A. Probatova, V.I. Vasilyev // Journal of Medical Case Reports. – 2017. – Vol. 11. – Article ID 116, 6 pages. DOI: 10.1186/s13256-017-1266-7.

3. Simultaneous occurrence of Rosai–Dorfman disease and nodal marginal zone lymphoma in a patient with Sjogren’s syndrome / V.R. Gorodetskiy, W. Klapper, N.A. Probatova, V.I. Vasilyev, E.V. Rozhnova // *Case Reports in Hematology*. – 2018. – Vol. 2018. – Article ID 7930823, 7 pages. DOI: 10.1155/2018/7930823.

4. Clonal relationship of marginal zone lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma in Sjogren's syndrome patients: case series study and review of the literature / V.R. Gorodetskiy, N.A. Probatova, S.G. Radenska-Lopovok, N.V. Ryzhikova, Y.V. Sidorova, A.B. Sudarikov // *Rheumatology International*. – 2020. – Vol. 40. – No 3. – P. 499–506. DOI: 10.1007/s00296-019-04470-x.

5. High incidence of clonal CD8+ T-cell proliferation in non-malignant conditions may reduce the significance of T-cell clonality assay for differential diagnosis in oncohematology / Y.V. Sidorova, K.A. Sychevskaya, N.G. Chernova, H.L. Julhakyan, S.J. Smirnova, N.V. Ryzhikova, V.R. Gorodetskiy, E.V. Naumova, A.B. Sudarikov // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. – 2020. – Vol. 20. – No 4. – P. 203–208. DOI: 10.1016/j.clml.2019.12.021.

6. Composite Epstein-Barr virus-positive mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and Epstein-Barr virus-negative diffuse large B-cell lymphoma in the parotid salivary gland of a patient with Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis: a case report / V.R. Gorodetskiy, N.A. Probatova, D.M. Konovalov, N.V. Ryzhikova, Y.V. Sidorova, A.B. Sudarikov, O.V. Mukhortova // *Journal of Medical Case Reports*. – 2020. – Vol. 14. – Article ID 12. DOI: 10.1186/s13256-019-2331-1.

7. Characteristics of diffuse large B-cell lymphoma in patients with primary Sjögren's syndrome / V.R. Gorodetskiy, N.A. Probatova, V.I. Vasilyev // *International Journal of Rheumatic Diseases*. – 2020. – Vol. 23. – No 4. – P. 540–548. DOI: 10.1111/1756-185X.13800.

8. Simultaneous presentation of leukemic non-nodal mantle cell lymphoma and gamma-delta T-large granular lymphocytic leukemia in a patient with rheumatoid arthritis / V.R. Gorodetskiy, N.A. Probatova, N.A. Kupryshina, S.G. Palshina, T.N. Obukhova, Y.V. Sidorova, N.V. Ryzhikova, A.B. Sudarikov // *Cancer Management and Research*. – 2020. – Vol. 12. – P. 9449–9457. DOI.org/10.2147/CMAR.S261910.

9. Analysis of a single-institution cohort of patients with Felty's syndrome and T-cell large granular lymphocytic leukemia in the setting of rheumatoid arthritis / V.R. Gorodetskiy, Y.V. Sidorova, N.A. Kupryshina, V.I. Vasilyev, N.A. Probatova, N.V. Ryzhikova, A.B. Sudarikov // *Rheumatology International*. – 2021. – Vol. 41. – No 1. – P. 147–156. DOI: 10.1007/s00296-020-04757-4.

10. The non-leukemic T cell large granular lymphocytic leukemia variant with marked splenomegaly and neutropenia in the setting of rheumatoid arthritis – Felty syndrome and hepatosplenic T cell lymphoma mask / V. Gorodetskiy, N. Probatova, Y. Sidorova, N. Kupryshina, T. Obukhova, V. Vasilyev, N. Ryzhikova, A. Sudarikov // *American Journal of Blood Research*. – 2021. – Vol. 11. – No 3. – P. 227–237.

11. Analysis of prognostic factors in diffuse large B-cell lymphoma associated with rheumatic diseases / V. Gorodetskiy, N. Probatova, T. Obukhova, V. Vasilyev // *Lupus Science and Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – No 1: e000561, 7 pages. DOI: 10.1136/lupus-2021-000561.

12. STAT3 mutations in “gray-zone” cases of T-cell large granular lymphocytic leukemia associated with autoimmune rheumatic diseases / V. Gorodetskiy, Y. Sidorova, B. Biderman, N. Kupryshina, N. Ryzhikova, A. Sudarikov // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – Article ID 1000265, 10 pages. DOI: 10.3389/fmed.2022.1000265.

13. Clinical study of the relationship between Sjögren syndrome and T-cell large granular lymphocytic leukemia: single-center experience / V. Gorodetskiy, V. Vasilyev, Y. Sidorova, B. Biderman, N. Kupryshina, M. Vagida, N. Ryzhikova, A. Sudarikov // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – No 21. – Article ID 13345, 12 pages. DOI.org/10.3390/ijms232113345.

14. Prevalence of STAT3 mutations in patients with rheumatoid arthritis-associated T-cell large granular lymphocytic leukaemia and Felty syndrome / V. Gorodetskiy, Y. Sidorova, B. Biderman, N. Ryzhikova, V. Vasilyev, A. Sudarikov // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2024. – Vol. 42. – No 1. – P. 48–55. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/dyi9hd.

15. Combination of Sjögren’s syndrome and anti-Ku syndrome complicated by the development of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: case review and systematic review of the literature / O.A. Golovina, A.V. Torgashina, V.R. Gorodetskiy, E.V. Sockol, E.G. Sagina // *Clinical Rheumatology*. – 2024. – Vol. 43. – № 6. – P. 2145–2152. DOI: 10.1007/s10067-024-06966-9.

16. Aleukemic variant of T-cell large granular lymphocyte leukemia in patients with rheumatoid arthritis – diagnostically challenging subtype / V. Gorodetskiy, A. Sudarikov // *Expert Review of Clinical Immunology*. – 2024. – Vol. 20. – № 11. — P. 1323–1330. DOI: 10.1080/1744666X.2024.2384057.

17. Gamma-delta T-cell large granular lymphocytic leukemia in the setting of rheumatologic diseases / V. Gorodetskiy, Y. Sidorova, B. Biderman, N. Kupryshina, N. Ryzhikova, A. Sudarikov // *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. – 2024. – Vol. 12. – Article ID 1434676, 9 pages. DOI: 10.3389/fcell.2024.1434676.

## Главы в монографиях.

1. «Т-клеточная лейкемия из больших гранулированных лимфоцитов у пациентов с ревматоидным артритом» в руководство для врачей «Ревматоидный артрит» под редакцией члена-корреспондента РАН А.М. Лилы (М.: ГЭОТАР-Медицина, 2024).
2. «Синдром Фелти» в руководство для врачей «Ревматоидный артрит» под редакцией члена-корреспондента РАН А.М. Лилы (М.: ГЭОТАР-Медицина, 2024).
3. «T-cell large granular lymphocytic leukemia in the setting of rheumatoid arthritis» в книге *Translational Autoimmunity: Advances in Autoimmune Rheumatic Diseases (Volume 6)*, Editor: Nima Rezaei (Elsevier, 2023).
4. «Felty's Syndrome» в книге *Rare Diseases: Diagnostic and Therapeutic Odyssey*, Editor: Mani T. Valarmathi (IntechOpen, 2021).
5. «T-Cell Primary Splenic Lymphomas» в книге *Comprehensive Hematology and Stem Cell Research*, Editor: Nima Rezaei (Elsevier, 2024).

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АС – анкилозирующий спондилит  
АФС – антифосфолипидный синдром  
АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду  
БШ – болезнь Шегрена  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ИВМ – идиопатические воспалительные миопатии  
КМ – костный мозг  
ЛУ – лимфатический узел  
Моно – моноклональная перестройка генов  
НД – нет данных  
ОУСЖ – околоушная слюнная железа  
Поли – поликлональная перестройка генов  
РА – ревматоидный артрит  
РЗ – ревматическое заболевание  
РФ – ревматоидный фактор  
СКВ – системная красная волчанка  
ССД – системная склеродермия  
СШ – синдром Шегрена  
bp (base pair) – пара нуклеотидов (оснований)  
CD (cluster of differentiation) – кластер дифференцировки  
CLL (chronic lymphocytic leukaemia) – хронический лимфоцитарный лейкоз  
DLBCL (diffuse large B-cell lymphoma) – диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома  
EBV (Epstein-Barr virus) – Эпштейна–Барр вирус  
FISH (fluorescence in situ hybridization) – флуоресцентная гибридизация *in situ*  
FL (follicular lymphoma) – фолликулярная лимфома  
GCB (germinal center B-cell) – В-клетки герминативного центра  
GCs (germinal centers) – центры размножения  
IGHV (immunoglobulin heavy chain variable region) – гены вариабельного региона тяжелой цепи иммуноглобулинов  
iso(7q) – изохромосома 7q  
JAK (Janus kinase) – Янус-киназа  
LBCL (large B-cell lymphoma) – крупноклеточная В-клеточная лимфома  
LGL (large granular lymphocytes) – большие гранулированные лимфоциты  
LPL (lymphoplasmacytic lymphoma) – лимфоплазмоцитарная лимфома

- MALT-лимфома – лимфома, происходящая из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми
- MM (multiple myeloma) / plasma cell myeloma – множественная миелома / плазмноклеточная миелома
- MT (mutated type) – мутированный вариант гена
- MZL (marginal zone lymphoma) – лимфома маргинальной зоны
- NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B) – ядерный фактор каппа-В
- NGS (next generation sequencing) – секвенирование нового поколения
- NK-LGL лейкоз – NK-клеточный лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов
- SLL (small lymphocytic lymphoma) – лимфома из малых лимфоцитов
- SMZL (splenic marginal zone lymphoma) – лимфома селезенки из клеток маргинальной зоны
- STAT (signal transducer and activator of transcription) – трансдуктор сигнала и активатор транскрипции
- TCR (T cells receptor) – Т-клеточный рецептор
- TCRB – ген, кодирующий  $\beta$ -субъединицу Т-клеточного рецептора
- TCRD – ген, кодирующий  $\delta$ -субъединицу Т-клеточного рецептора
- TCRG – ген, кодирующий  $\gamma$ -субъединицу Т-клеточного рецептора
- THRLBCL (T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma) – крупноклеточная В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами
- TIA-1 (T-cell-restricted intracellular antigen-1) – Т-клеточный внутриклеточный антиген 1
- T-LGL лейкоз – Т-клеточный лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов
- VAF (variant allele frequency) – нагрузка мутантного аллеля
- WM (Waldenström macroglobulinaemia) – макроглобулинемия Вальденстрема
- WT (wild type) – дикий (немутированный) вариант гена
- +8 – трисомия 8-й хромосомы

Подписано в печать: \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . 2025.

Тираж 100 экз. Заказ №

Отпечатано в типографии «Реглет»

117485, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 102, стр. 1

(495) 979-13-53 [www.reglet.ru](http://www.reglet.ru)