

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

д.м.н., профессор, член-корр. РАН Лида А.М.

18 апреля 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
по первичной экспертизе диссертации

«Лимфоидные опухоли при ревматических заболеваниях» на соискание
степени доктора медицинских наук по специальностям

3.1.28. — Гематология и переливание крови и 3.1.27. — Ревматология.

Городецкого Вадима Романовича

Диссертация «Лимфоидные опухоли при ревматических заболеваниях»
выполнена на базе Федерального государственного бюджетного научного
учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.
Насоновой» (ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», 115522, г. Москва,
Каширское шоссе, д. 34А).

В период подготовки диссертации с 2008г. по настоящее время
соискатель Городецкий Вадим Романович работает ведущим научным
сотрудником в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой».

В 1994 г. Городецкий В.Р. окончил Российский государственный
медицинский университет по специальности лечебное дело. С 1994 г. по 1996
г. проходил обучение в клинической ординатуре по специальности терапия на
базе кафедры «Госпитальная терапия № 2» Российского государственного
медицинского университета.

С 1996 г. по 1999 г. проходил обучение в очной аспирантуре на кафедре
«Гематология и интенсивная терапия» Российской медицинской академии
последипломного образования. В 2000 г. защитил диссертацию на тему
«Иммуноглобулинсекретирующие лимфомы. Клинико -
иммуноморфологическая характеристика» на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальностям «Онкология» и «Гематология и переливание крови» в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Научные консультанты диссертации «Лимфоидные опухоли при ревматических заболеваниях» на соискание степени доктора медицинских наук по специальностям «Гематология и переливание крови (3.1.28.)» и «Ревматология (3.1.27.)»:

- д.м.н., профессор, академик РАН Поддубная Ирина Владимировна, заведующий кафедрой онкологии и паллиативной медицины, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Минздрава России (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1).

- д.м.н., профессор, академик РАН Насонов Евгений Львович, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт им. В.А. Насоновой» (115522, Москва, Каширское шоссе, 34 А)

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Городецкого Вадима Романовича «Лимфоидные опухоли при ревматических заболеваниях» входила в план научно-исследовательской работы ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках научных тем «Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний взрослых и детей» (РК 01200900996, УДК 616.72-002.77-(0.53.8+0.053.2)715-07-08), «Клиника, диагностика и лечение лимфом при аутоиммунных заболеваниях» (РК 01201154067, УДК 616.4-06:(616.4-008.64)-07-08), «Разработка концепции персонифицированной медицины на основе инновационных технологий диагностики. Лечение и профилактики аутоиммунных ревматических заболеваний» (РК 01200900996. УДК 616.002.77), «Разработка методов персонифицированной терапии ревматических заболеваний с коморбидной патологией» (АААА-А19-11190021190151-3, УДК 616.002.77:616.5-002.524), «Изучение

иммунопатологии, диагностики и терапии на ранних стадиях системных ревматических заболеваний» (РК 122040400024-7, УДК 616.002.77:616.5-002.524). Тема диссертационного исследования «Лимфоидные опухоли при ревматических заболеваниях» на соискания степени доктора медицинских наук была утверждена Ученым советом НИИР РАМН 24.03.2010 (протокол № 6) и одобрена локальным этическим комитетом (протокол № 5 от 17.02.2011).

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют. Работа посвящена изучению лимфоидных опухолей у пациентов с ревматическими заболеваниями.

Степень разработанности темы исследования

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. Изучение лимфоидных опухолей у пациентов с ревматическими заболеваниями является сложной задачей в связи с разнообразием этих заболеваний, редкостью некоторых ассоциаций, трудностями диагностики из-за полиморфности клинических проявлений каждой из патологий и неспецифичности манифестных симптомов одного заболевания на фоне другой патологии.

С момента появления первых случай-контроль и когортных исследований, изучавших взаимосвязь между ревматическими заболеваниями (РЗ) и лимфоидными опухолями, стало очевидно, что при некоторых РЗ риск развития не-ходжкинских 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 РЗ. В ряде случаев эти ассоциативные связи настолько сильные, что помогают клиницисту заподозрить или РЗ, или гематологическую опухоль. Наиболее яркими примерами такой взаимосвязи является ассоциация между болезнью Шегрена и MALT-лимфомой слюнных желез и между ревматоидным артритом (РА) и лейкозом из больших гранулированных лимфоцитов.

Несмотря на значительный прогресс в установлении ассоциаций между конкретными РЗ и определенными лимфоидными неоплазиями, патогенетическая основа этой взаимосвязи еще во многом не изучена. Однако уже стало ясным, что в патогенез таких ассоциативных связей вовлечены различные сигнальные пути.

Очередность развития лимфоидной неоплазии и РЗ, является важным фактором для понимания их патогенетической взаимосвязи. В случаях, когда лимфоидная опухоль развивается спустя много лет после клинической манифестации РЗ, полагают, что хроническая аутоантигенная стимуляция первоначально приводит к поликлональной лимфоидной пролиферации, затем – к олигоклональной и, в итоге, к моноклональной пролиферации лимфоцитов. Если лимфоидная неоплазия развивается за несколько лет до клинической манифестации ревматической патологии или обе патологии диагностируются почти одновременно, то в этом случае встает вопрос или о паранеопластическом характере ревматических проявлений или о развитии истинного РЗ, причиной которого является лимфоидная опухоль. Последнее может произойти или в результате предполагаемого прямого воздействия опухолевых клеток на органы/ткани мишени (как, например, в случае T-LGL лейкоза) или опосредованного нарушения аутоотолерантности как, например, в случае развития аутоиммунных осложнений при хроническом лимфоцитарном лейкозе.

Биологические характеристики лимфоидных опухолей, ассоциированных с РЗ, могут иметь особенности, отличающие их от спорадических лимфоидных опухолей. В ряде исследований было показано,

что у пациентов с РЗ преобладает подтип диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы из активированных В-лимфоцитов. Однако по-прежнему неясно, увеличена ли у пациентов с РЗ таких неблагоприятных биологических предикторов диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, как транслокация или наличие дополнительных копий гена *c-MYC*. Кроме того, не установлена роль вируса Эпштейна-Барр в патогенезе этих лимфом. Также не определена клональная взаимосвязь между MALT-лимфомой и диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой у пациентов с РЗ и не выявлены предикторы такой трансформации.

Клинические особенности LGL лейкоза, ассоциированного с РЗ, не охарактеризованы. Частота мутаций в гене *STAT3* при LGL лейкозе, ассоциированным с РЗ, неизвестна. Влияние *STAT3* мутаций на клинические характеристики и прогноз пациентов с РЗ не изучено. Учитывая гипотезу хронической антигенной стимуляции в патогенезе LGL лейкоза и принимая во внимание, что антиген (или антигены) может стимулировать Т-лимфоциты с различными Т-клеточными рецепторами, возникает необходимость исследования молекулярной гетерогенности Т-LGL лейкоза у пациентов с РЗ.

Дифференциальная диагностика между Т-LGL лейкозом у пациентов с РА и синдромом Фелти, особенно в отсутствие LGL лимфоцитоза в периферической крови, требует использования молекулярных методов исследования, алгоритм применения которых не определен.

Неуклонно прогрессирующий рост иммуновоспалительных (аутоиммунных) заболеваний, как в Российской Федерации, так и во всем мире, а также негативный прогноз, связанный с развитием лимфоидных опухолей у пациентов с РЗ, обуславливают актуальность изучения этой мультидисциплинарной проблемы. Кроме того, изучение патогенетической взаимосвязи между лимфоидными неоплазиями и РЗ будет способствовать разработке оптимальных диагностических и лечебных подходов у пациентов с этими патологиями, а также более глубокому пониманию

фундаментальных механизмов развития спорадических лимфоидных неоплазий и аутоиммунных заболеваний. Все вышеизложенное послужило основанием для проведения настоящей работы.

Задачами данного исследования стали: установление спектра лимфоидных опухолей при ревматических болезнях; изучение патобиологических характеристик крупноклеточной В клеточной лимфомы у пациентов с РЗ; исследование клональной взаимосвязи между диффузной крупноклеточной В клеточной лимфомой и лимфомой маргинальной зоны у пациентов с ревматическими заболеваниями; изучение клинических, иммунологических и молекулярных характеристик лейкоза из больших гранулированных лимфоцитов у пациентов с РЗ и разработка алгоритма дифференциальной диагностики Т-LGL лейкоза у пациентов с РА с синдромом Фелти; исследование клональной гетерогенности Т-LGL лейкоза, ассоциированного с РЗ и оценить лейкоза из больших гранулированных лимфоцитов как потенциального триггера развития РА.

Исследование включало 395 пациентов старше 18 лет, у которых было диагностировано РЗ и лимфоидная опухоль.

На основании полученных данных было установлено, что 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).

Крупноклеточная В-клеточная лимфома была диагностирована у 7% пациентов с РЗ: диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома в 93% случаев и крупноклеточная В-клеточная лимфома, богатая Т-клетками/гистиоцитами в 7% случаев. Анализ крупноклеточных В-клеточных лимфом у пациентов с РЗ установил, что в 75% случаев лимфомы имели pop-GCB подтип (на основании иммуногистохимического алгоритма Ханса). Транслокация гена *c-MYC* не наблюдалась ни в одном случае, но

дополнительные копии гена *c-MYC* были выявлены у 32% пациентов. В 10% случаев крупноклеточная В-клеточная лимфома была EBV-позитивной. На основании идентичности реаранжировки генов *IGHV* была установлена клональная взаимосвязь между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и лимфомой маргинальной зоны для каждой пары лимфом у пяти из шести пациентов с РЗ; однако в одном случае результаты фрагментного анализа указывали на отсутствие клонального родства. Вышеотмеченные патобиологические особенности крупноклеточных В-клеточных лимфом у пациентов с РЗ объясняли более неблагоприятный прогноз, наблюдаемый в этой когорте пациентов, по сравнению с литературными данными в общей популяции.

Большая часть диссертационного исследования была посвящена характеристикам лейкоза из больших гранулированных лимфоцитов у пациентов с РЗ. Лейкоз из больших гранулированных лимфоцитов (Т-клеточный вариант в 96 случаях и NK-клеточный в двух случаях) был диагностирован у 25% пациентов с РЗ. У 83% пациентов с LGL лейкозом был РА. Основными манифестациями LGL лейкоза были нейтропения (93% пациентов) и спленомегалия (56% пациентов). Патобиологической особенностью Т-LGL лейкоза у пациентов с РЗ была низкая опухолевая нагрузка в периферической крови. В 43% случаях число больших гранулированных лимфоцитов в периферической крови было $<0,5 \times 10^9/\text{л}$, т.е. был алейкемический вариант лейкоза. У 13% пациентов с Т-LGL лейкозом из-за низкой опухолевой нагрузки моноклональная пролиферация Т-лимфоцитов в периферической крови не выявлялась. Однако у 64% пациентов с поликлональной реаранжировкой генов Т-клеточного рецептора (*TCR*) в периферической крови была выявлена 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. Мутации в гене *STAT3* методом NGS выявлены у 64%

пациентов с LGL лейкозом, ассоциированным с P3: одиночные – в 81% случаев, множественные – в 19% случаев. Мутации в гене *STAT3* были также выявлены у 4% пациентов с поликлональной реаранжировкой генов *TCR* как в крови, так и в костном мозге.

Для дифференциальной диагностики T-LGL лейкоза у пациентов с РА от синдрома Фелти разработан алгоритм, который основывается на концепции, что клональная перестройка генов *TCR* и мутации в гене *STAT3* характерны для T-LGL лейкоза, но не для синдрома Фелти.

Был выделен и всесторонне охарактеризован новый вариант T-LGL лейкоза – спленический вариант T-LGL лейкоза. На основании результатов исследования нагрузки мутантного аллеля (VAF) гена *STAT3* было убедительно продемонстрировано, что опухолевые клетки при этом варианте имеют преимущественную (по сравнению с костным мозгом и периферической кровью) локализацию в селезенке. Эти результаты коррелировали с результатами фрагментного анализа по выявлению клональной экспансии Т-лимфоцитов в селезенке, костном мозге и периферической крови. Для проведения дифференциальной диагностики с гепатоспленической Т-клеточной лимфомой проводилось комплексная клиническая оценка, гистологическое, иммуногистохимическое и цитогенетическое исследование селезенки.

В диссертационной работе продемонстрировано, что пациенты с LGL лейкозом и РА достоверно чаще ($P = 0,029$) по сравнению с пациентами с другими P3 имели мутации в гене *STAT3*: 69% (56 из 81) vs 41% (7 из 17), соответственно. Кроме того, пациенты с РА-ассоциированным LGL лейкозом и мутацией в гене *STAT3* достоверно чаще были 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 оказывал негативного влияния на прогноз у пациентов с LGL лейкозом и РА.

В настоящем исследовании установлена клональная гетерогенность T-LGL лейкоза у пациентов с P3. Серийное исследование перестроек генов *TCR*

методом фрагментного анализа с медианой наблюдения 33 месяца позволило выявить клональный дрейф у 5% пациентов с T-LGL лейкозом, ассоциированным с P3, а анализ последовательностей амплифицированной ДНК показал, что у 8% пациентов мутации гена *STAT3* располагались на разных аллелях.

Важным наблюдением было выявление факта, что 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.

Конкретное участие автора в получении научных результатов

На основании анализа литературных данных 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 и постановке диагноза пациентов с P3 и подозрением на лимфоидную опухоль. Автор координировал работу и обсуждал полученные результаты с проводившими их исследователями. Полученные результаты автором были проанализированы, обобщены, сопоставлены с литературными данными и сформулированы в виде выводов и практических рекомендаций, которые внедрены в практику. Автором был разработан диагностический алгоритм при подозрении на LGL лейкоз, верифицирован и описан особый вариант LGL лейкоза, а также установлены патобиологические особенности лимфоидных опухолей у пациентов с ревматическими заболеваниями. Результаты исследования отражены в публикациях, в которых личный вклад автора составляет не менее 85%. Текст рукописи диссертации написан автором лично.

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 переменного 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

В результате проведенного исследования выявлены патобиологические особенности лимфоидных неоплазий и проанализированы биологические предикторы неблагоприятного прогноза диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы у пациентов с ревматическими заболеваниями. Установлена клональная гетерогенность T-LGL лейкоза у пациентов с ревматическими заболеваниями. Разработан алгоритм дифференциальной диагностики синдрома Фелти с T-LGL лейкозом у пациентов с ревматоидным артритом. Представлена характеристика нового варианта T-LGL лейкоза с преимущественным вовлечением селезенки – спленический вариант T-LGL лейкоза. 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

Методологической основой настоящего диссертационного исследования явились научные положения и достижения в области лимфопролиферативных опухолей и ревматических заболеваний. Настоящее исследование было ретроспективно-проспективным, одноцентровым и неинтервенционным. Все 395 пациентов, включенных в исследование, имели достоверный диагноз РЗ и лимфоидной опухоли и проходили амбулаторное и/или стационарное обследование/лечение в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 1996 г. по декабрь 2023 г. Для постановки диагноза

лимфоидной опухоли, в зависимости от предполагаемого варианта лимфоидной опухоли, использовались следующие методы: цитологическое исследование мазков периферической крови и костного мозга (с дифференцированным подсчетом клеток); иммунофенотипирование лимфоцитов крови и костного мозга; гистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного материала; цитогенетическое исследование методом FISH; молекулярные исследования (фрагментный анализ для оценки реаранжировки генов *TCR/IGH* и NGS исследование для определения мутаций в гене *STAT3*), иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи с последующей иммунофиксацией; визуализационные исследования (КТ, ПЭТ-КТ, МРТ, УЗИ).

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.

Степень достоверности результатов проведенного исследования

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством клинических наблюдений с использованием современных методов исследования. Полученные данные обработаны с помощью статистических программ, где подтвердили свою достоверность. Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, аргументированы и логически обоснованы результатами клинических и инструментальных исследований.

Полнота изложения материалов диссертации в публикациях

По материалам диссертации опубликовано 46 печатных работ: 5 глав в монографиях (2 главы в отечественные и 3 главы в зарубежные руководства); 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; 9 научных тезисов (5 из которых в зарубежной печати).

**Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных 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. Габуня, 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, Пробатова Н.А., 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

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. – № 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. Julhakyanyan, S.J. Smirnova, N.V. Ryzhikova, V.R. Gorodetskiy, E.V. Naumova, A.B. Sudarikov. // *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. – 2020. – Vol. 20. – №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. – № 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. – № 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. – № 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. – № 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. – № 21. – Article ID 13345, 12 pages. <https://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. – № 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, ГЭОТАР-Медицина, 2024г.

2. «Синдром Фелти» в руководство для врачей «Ревматоидный артрит» под редакцией члена-корреспондента РАН А.М. Лилы, ГЭОТАР-Медицина, 2024г.

3. «T-cell large granular lymphocytic leukemia in the setting of rheumatoid Arthritis» в книгу «Translational Autoimmunity: Advances in Autoimmune Rheumatic Diseases (Volume 6)», Editor: Nima Rezaei, Elsevier, 2023.

4. «Felty's Syndrome» в книгу «Rare Diseases: Diagnostic and Therapeutic Odyssey» Editor: Mani T. Valarmathi, IntechOpen, 2021.

5. «T-Cell Primary Splenic Lymphomas» в книгу «Comprehensive Hematology and Stem Cell Research», Editor: Nima Rezaei, Elsevier, 2024.

Внедрение полученных результатов в практику

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».

Заключение

Диссертационная работа Городецкого Вадима Романовича «Лимфоидные опухоли при ревматических заболеваниях» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена крупная научная проблема, имеющая важное значение не только для гематологии и ревматологии, но и для медицины в целом.

Диссертационная работа Городецкого Вадима Романовича «Лимфоидные опухоли при ревматических заболеваниях» полностью соответствует требованиям пунктов 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (со всеми дополнениями и изменениями в последующих редакциях), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук и рекомендуется к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.28. — Гематология и переливание крови и 3.1.27. — Ревматология.

Заключение принято на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» с привлечением специалистов из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. На заседании присутствовало 44 человека, из которых 7 докторов медицинских наук по специальности 3.1.28. — Гематология и переливание крови и 16 докторов медицинских наук по специальности 3.1.27. — Ревматология.

Результаты голосования: "за" – 44 человека, "против" – нет, "воздержалось" – нет, протокол № 9 от 15 апреля 2025г.

Ученый секретарь

ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»,

к.м.н.



О.А. Никитинская