

Трансформированный вариант диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы желудка у пациентки с сочетанием болезни Шегрена и системной склеродермии (описание случая и обзор литературы)

Васильев В.И.¹, Городецкий В.Р.², Чальцев Б.Д.², Пробатова Н.А.³, Шорникова Н.С.¹, Кокосадзе Н.В.³, Павловская А.И.³, Борисенко Е.А.⁴, Гайдук И.В.⁵

¹ООО «Ревмоцентр», Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ⁴ГБУЗ «Калужская областная клиническая больница», Калуга;

⁵ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

¹Россия, 107140, Москва, ул. Нижняя Красносельская, 4; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

³Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23; ⁴Россия, 248007, Калуга, ул. Вишневого, 1;

⁵Россия, 127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1

Представлены описание случая трансформированного варианта диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы желудка у пациентки с болезнью Шегрена (БШ) и лимитированной системной склеродермией (ССД), а также краткий обзор литературы, посвященной лимфопролиферативным заболеваниям при БШ и ССД. Обсуждаются связи между указанными состояниями.

Ключевые слова: болезнь Шегрена; системная склеродермия; антицентромерные антитела; лимфопролиферативные заболевания; MALT-лимфома; диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; предикторы лимфопролиферации.

Контакты: Богдан Дмитриевич Чальцев; bodya92@inbox.ru

Для ссылки: Васильев ВИ, Городецкий ВР, Чальцев БД и др. Трансформированный вариант диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы желудка у пациентки с сочетанием болезни Шегрена и системной склеродермии (описание случая и обзор литературы). Современная ревматология. 2022;16(6):84–91. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-84-91

Transformed diffuse large B-cell lymphoma of the stomach in a patient with Sjögren's disease and systemic sclerosis: case report and literature review

Vasiliev V.I.¹, Gorodetskiy V.R.², Chaltsev B.D.², Probatova N.A.³, Shornikova N.S.¹, Kokosadze N.V.³, Pavlovskaya A.I.³, Borisenko E.A.⁴, Gaiduk I.V.⁵

¹RevmoCenter, Moscow; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow;

³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of the Russia, Moscow;

⁴Kaluga Regional Clinical Hospital, Kaluga; ⁵A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow

¹4, Nizhnyaya Krasnoselskaya Street, Moscow 107140, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³23, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia; ⁴1, Vishnevskogo Street, Kaluga 248007, Russia;

⁵20, Delegatskaya Street, Build. 1, Moscow 127473, Russia

This article describes a case of a transformed diffuse large B-cell lymphoma of the stomach in a patient with Sjögren's disease (SjD) and systemic sclerosis (SSc), as well as a brief review of the literature on lymphoproliferative diseases in SjD and SSc.

Keywords: Sjögren's disease; systemic sclerosis; anticentromere antibodies; lymphoproliferative diseases; MALT lymphoma; diffuse large B-cell lymphoma; lymphoma predictors.

Contact: Bogdan Dmitrievich Chaltsev; bodya92@inbox.ru

For reference: Vasiliev VI, Gorodetskiy VR, Chaltsev BD, et al. Transformed diffuse large B-cell lymphoma of the stomach in a patient with Sjögren's disease and systemic sclerosis: case report and literature review. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(6):84–91. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-6-84-91

Болезнь Шегрена (БШ) — аутоиммунное (АЗ) и лимфо-пролиферативное заболевание (ЛПЗ), характеризующееся генерализованным поражением секретирующих эпителиальных желез с развитием аутоиммунного эпителиита, выраженным нарушением клеточного и гуморального звеньев иммунитета и высоким риском развития В-клеточных лимфом, преимущественно экстранодальных [1–3]. Экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (ЛМЗ) из лимфоидной ткани, связанной со слизистыми оболочками (МАЛТ-лимфома), происходит из лимфоидной популяции, которая индуцируется хроническим воспалением в экстранодальных локализациях. ЛМЗ образуют группу лимфом, происходящих из В-лимфоцитов маргинальной зоны. В классификации ВОЗ выделены три различных варианта ЛМЗ: экстранодальная МАЛТ-лимфома; ЛМЗ селезенки; нодальная ЛМЗ (НЛМЗ) [4]. МАЛТ-лимфома является наиболее частым типом ЛМЗ и диагностируется в 5–8% случаев всех В-клеточных лимфом. Наиболее частые локализации МАЛТ-лимфом — желудок, слюнные железы, кожа, орбиты, легкие, щитовидная железа, молочные железы, кишечник и печень [4]. Основными органами-мишенями при БШ являются слюнные и слезные железы, которые вовлекаются в процесс у всех пациентов, у 25% из них при отсутствии антилимфопротективной терапии в первые 10 лет заболевания развиваются экстранодальные неходжкинские лимфомы (НХЛ) [5]. Риск появления МАЛТ-лимфомы околоушных слюнных желез (ОУСЖ) в 1000 раз выше при БШ, чем в общей популяции [6]. Как показал анализ больших серий пациентов с МАЛТ-лимфомами слюнных желез, связь с АЗ выявляется в 30–90% случаев, и наиболее частыми из них являются БШ и синдром Шегрена (СШ) [5, 7, 8]. Трансформация МАЛТ-лимфомы в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) при первичных НХЛ наблюдается редко [7, 8]. Экстранодальная лимфома МАЛТ-типа (ЕМАЛТ-Л), НЛМЗ, ДВККЛ — наиболее частые субтипы НХЛ при БШ, и большая часть последних, вероятно, является следствием трансформации МАЛТ-лимфом и НЛМЗ при этом заболевании [1–3, 9, 10].

Системная склеродермия (ССД) — системное АЗ, характеризующееся выраженными фиброзными изменениями кожи, внутренних органов и сосудистыми нарушениями, а также секрецией широкого спектра антител к различным аутоантигенам. Помимо диффузной и лимитированной форм ССД, выделяют ССД, которая сочетается с другими ревматическими заболеваниями, включая ревматоидный артрит, БШ, системную красную волчанку, или с отдельными проявлениями этих заболеваний («перекрестный синдром») [11–16]. У пациентов с ССД частота БШ/СШ колеблется от 14 до 30%, что привлекает все большее внимание исследователей, учитывая различные подходы к терапии этих АЗ. Повышенная частота развития НХЛ при различных формах ССД и их взаимосвязь с определенными специфическими аутоанти телами при этом заболевании остаются предметом дискуссии [11–16]. В литературе описан только один случай развития МАЛТ-лимфомы (с локализацией в желудке) без клинических проявлений СШ у пациентки с ССД и тяжелым поражением пищевода [17]. Паранеопластический вариант развития ССД при лечении НХЛ слюнных желез представлен в другом наблюдении [18], тогда как о МАЛТ-лимфоме слюнных желез при этом заболевании никогда не сообщалось [19]. В литературе мы не нашли также данных о развитии трансформированной ДВККЛ желудка ни при БШ, ни при ССД.

Приводим наблюдение сочетания БШ и ССД, осложненной развитием ДВККЛ. На основе этого клинического случая будут оценены взаимосвязи БШ, ССД и ЛПЗ.

Клиническое наблюдение

Пациентка П., 1954 г. рождения, в возрасте 44 лет впервые поступила в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с жалобами на сухость в полости рта, необходимость запивать сухую пищу, прогрессирующий пришеечный кариес, значительное увеличение ОУСЖ, онемение и чувство жжения в кистях и стопах, геморрагические высыпания на коже нижних конечностей, повышенную чувствительность пальцев кистей к холоду и эмоциональным факторам.

Из анамнеза известно, что с 34 лет отмечается прогрессирующий пришеечный кариес, с 37 лет — рецидивирующий паротит, с 39 лет — отек кистей и феномен Рейно (ФР), с 40 лет — постепенное увеличение ОУСЖ, с 41 года — сухость глаз, с 44 лет — геморрагические высыпания, чувство жжения и боль в пальцах стоп. Клинико-лабораторные проявления у пациентки, выявленные при динамическом наблюдении, представлены в табл. 1. Диагностирована БШ с поражением слюнных желез (паренхиматозный паротит, «псевдолимфома ОУСЖ», ксеростомия III степени), глаз (сухой кератоконъюнктивит — СКК, — нитчатый кератит, гипоплакия III степени), сосудов (отек кистей, ФР, криоглобулинемическая пурпура) и периферической нервной системы (полиневропатия). Массивное увеличение ОУСЖ расценено как проявление «псевдолимфомы», согласно терминологии, предложенной N. Talal и соавт. [1] для описания такого клинического проявления при БШ, однако по техническим причинам биопсия ОУСЖ тогда не была выполнена. Проведена пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом, назначены хлорбутин 6 мг/сут и преднизолон 5 мг/сут для длительного приема и локальная увлажняющая терапия. На фоне лечения наблюдалось исчезновение геморрагических высыпаний и значительное уменьшение размеров ОУСЖ.

При повторном поступлении через 3 года (47 лет) отек кистей отсутствовал, но при рентгенографии выявлены остеолит ногтевых фаланг кистей и тени точечных кальцинатов, при капилляроскопии — неактивный ранний тип склеродермических изменений, клинически имелись дистальные рубчики. Рецидивов пурпуры не наблюдалось, сохранялось незначительное увеличение ОУСЖ. В анализах крови — невыраженная гипергаммаглобулинемия, ревматоидный фактор (РФ) — 1/80, других отклонений лабораторных показателей не наблюдалось. Диагноз изменен на сочетание БШ с лимитированной формой ССД. После выписки из стационара рекомендованную терапию хлорбутином и преднизолоном пациентка не проводила.

С 54 лет вновь отмечалось значительное увеличение ОУСЖ и периферических шейных лимфоузлов (л/у). Проведена биопсия шейного л/у, заподозрена В-клеточная мелкоклеточная лимфома, в связи с чем пациентка была госпитализирована.

Пересмотр препаратов шейного л/у: в ткани л/у тотальное стирание рисунка строения субстратом мелкоклеточной лимфомы, преимущественно с диффузным ростом, клеточный состав представлен мелкими лимфоидными клетками с округло-овальными центроцитойдными неправильными ядрами, выражены признаки плазмочитарной дифференцировки, встречаются скопления плазматических клеток, среди опухолевого инфильтрата дискретно расположены крупные клетки с округ-

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

Таблица 1. Клинико-лабораторные показатели при динамическом наблюдении пациентки с сочетанием БШ и ССД
 Table 1. Clinical and laboratory features during dynamic monitoring of the patient with SjD and SSc

Клинико-лабораторные проявления	Год					
	1998	2001	2008	2009	2011	2012, 2014
Рецидивирующий паротит	+	-	-	-	-	-
Увеличение ОУСЖ	+	+	+	-	-	-
Сиалометрия (<2,5/5мин)	0	1,2	0	0	0	Нд
Биопсия МСЖ (N <50 клеток в фокусе)	300	100	500	Нд	Нд	Нд
СКК	+	+	+	+	+	Нд
Поражение желудка	Нд	Нд	+	Нд	Нд	+
Отек кистей/ФР	+/-	- /+	-/+	-	-	-
Криоглобулинемическая пурпура	+	-	-	-	-	-
Склеродактилия	-	-	-	-	-	-
Кальцинаты/остеолиз	Нд	+/+	+/+	Нд	+/+	Нд
Дигитальные язвочки	-	+	-	-	-	Нд
Периферическая лимфаденопатия	-	-	+	-	-	+
Увеличение внутригрудных л/у	-	-	+	-	-	+
Спленомегалия	-	-	-	-	-	+
Поражение легких (рентгенография/КТ)	+/Нд	+/Нд	+/+	-/+	-/-	+
Поражение костного мозга	Нд	Нд	+	+/ -?	-	+
Псевдолимфома ОУСЖ	+	-	-	-	-	-
МАЛТ-лимфома ОУСЖ	+/ -?	Нд	+	-	-	-
Наличие В-клеточной клональности	Нд	Нд	+	+	+	+
Рецидив НХЛ			?		-	+
Трансформация МАЛТ-лимфомы ОУСЖ в ДВККЛ	Нд	Нд	?	-	-	+
ДВККЛ желудка	Нд	Нд	Гастрит	Нд	Нд	+
ЛДГ (N до 450 МЕ), МЕ	230	140	997	179	229	Нд
Криопротеины (N – не определяются)	4+	-	-	-	-	Нд
АНФ (<1/160)	-	-	1/1280	1/320	1/640	Нд
Ro/La-антитела (N – до 25 Ед/мл)	Нд	Нд	-	-	-	Нд
АЦА (N – до 10 Ед/мл)	Нд	Нд	288	>200	>300	Нд
CD19+(В-лимфоциты)	Нд	Нд	0,2	0	Нд	Нд
РТМ + бендамустин	-	-	-	-	+	+
Пульс-терапия ГК + циклофосфан	+	-	-	-	-	-
ПХТ R-CHOP	-	-	+	-	-	CHOP
Клиническая/гистологическая/молекулярная ремиссия на фоне ПХТ				+/+/-	+/+/-	+/+/-

Примечание. Нд – нет данных; МСЖ – малые слюнные железы; N – норма; КТ – компьютерная томография; АНФ – антинуклеарный фактор; ГК – глюкокортикоиды.

ло-овальными ядрами с морфологией центробластов, на отдельных участках визуализируются признаки колонизации предсуществующих фолликулов, морфологическая картина соответствует периферической В-клеточной ЛМЗ. Учитывая ранее диагностированную «псевдолимфому» и значительное увеличение ОУСЖ (рис. 1), рассматривался метастатический вариант поражения л/у.

Проведена биопсия ОУСЖ: ткань слюнной железы с почти полной атрофией железистой паренхимы за счет «плотного» лимфоидного инфильтрата, инфильтрат диффузный со слабо выраженной тенденцией к нодулярности, представлен небольшими и средних размеров лимфоидными клетками с centrocytoidными и округлыми ядрами, клетками плазмочитарного ряда и с морфологией моноцитоподобных В-клеток, в инфильтрате много бластных форм, преимущественно типа центробластов, расположенных дискретно. Иммуногистохимическое исследование биоптата ОУСЖ: опухолевые клетки экспрессируют CD20, BCL2, коэкспрессируют CD43, CD27, при реакции с панцитокератином хорошо видны лимфоэпителиальные поражения, маркер пролиферативной активности Ki67 экспрессируют около 30% опухолевых клеток, на отдельных участках до 40–50% клеток, с остальными маркерами реакции в опухолевых клетках негативные.

Заключение: морфоиммуногистохимическая характеристика опухолевого инфильтрата в слюнной железе соответствует В-клеточной лимфоме MALT-типа, в то же время большое количество центробластов и высокая митотическая активность, несмотря на дискретный рост бластных элементов, позволяют предположить бластную трансформацию MALT-лимфомы (начальные проявления ДВККЛ?).

Гастроскопия: слизистая оболочка желудка преимущественно в области средней и верхней трети гиперемирована и отечна, картина гастрита, подтверждения опухолевой инфильтрации не получено.

Миелограмма: 12% клеток лимфоидного ряда представлены крупными анаплазированными клетками, ядра их округлой неправильной формы с грубой структурой хроматина и выраженной базофилией цитоплазмы.

Трепанобиопсия костного мозга: костный мозг умеренноклеточный, видны элементы всех ростков гемопоэза интерстициально, между ними встречаются группы лимфоидных и плазматических клеток.

Диагностировано сочетание БШ и лимитированной формы ССД с развитием диссеминированной MALT-лимфомы с поражением ОУСЖ, периферических, внутригрудных л/у и костного мозга. Учитывая наличие генерализованного процесса, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), высокий пролиферативный уровень Ki67 и появление крупных клеток в биоптатах ОУСЖ, пониженный уровень поликлонального IgG и уменьшение числа CD19+ В-клеток до 0,2 в периферической крови, несмотря на отсутствие морфологического подтверждения ДВККЛ, больной рекомендована полихимиотерапия (ПХТ) по схеме R-CHOP. После 9 мес такой терапии при рестадировании НХЛ с повторной биопсией ОУСЖ зафиксирована полная клиническая, гистологическая/иммуногистохимическая, но не молекулярная (В-



Рис. 1. Значительное увеличение ОУСЖ у пациентки с БШ и ССД
Figure 1. Significant parotid salivary gland enlargement in patient with SjD and SSc

клеточная клональность в биоптате ОУСЖ сохранялась) ремиссия лимфомы. Назначена поддерживающая терапия ритуксимабом (РТМ) 1 раз в 3 мес в течение 2 лет.

Через 2 года в связи с увеличением периферических л/у проведена биопсия одного из них, зафиксирован рецидив НХЛ. Гистологическое заключение: в ткани л/у рисунок строения нарушен за счет диффузного разрастания лимфомы, наряду с мелкими лимфоидными клетками с округлыми и неправильной формы ядрами присутствует много более крупных лимфоидных дискретно расположенных клеток с бластной морфологией ядер. При исследовании на В-клеточную клональность с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) получен положительный результат. Морфологическое подтверждение трансформации в ДВККЛ и на этот раз не проводилось. Проведено 4 курса терапии РТМ и бендамустином с последующей поддерживающей терапией РТМ 1 раз в месяц в течение 9 мес. Вновь отмечена клиническая ремиссия. Однако еще через 14 мес в связи с появлением жалоб на боль в желудке проведена гастроскопия с биопсией желудка, диагностировано развитие ДВККЛ.

Микроскопическое описание: кусочки слизистой оболочки желудка с развитием крупноклеточной лимфомы. На срезах парафинового блока проведено иммуногистохимическое исследование: опухолевые клетки инфильтрата в слизистой оболочке желудка экспрессируют CD79α, PAX5, до 50% клеток экспрессируют FOXP1, 60–70% клеток — маркер пролиферативной активности Ki67, с остальными маркерами, в том числе с CD20, реакция опухолевых клеток негативная, в опухолевой ткани — умеренное количество реактивных CD3+ Т-лимфоцитов. Морфоиммуногистохимическая характеристика опухолевых клеток в слизистой оболочке желудка соответствует ДВККЛ (рис. 2).

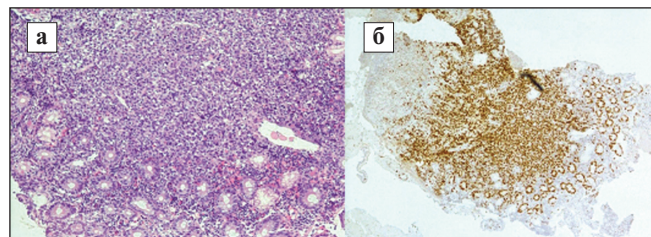


Рис. 2. Морфологическое исследование слизистой оболочки желудка: а — фрагмент слизистой оболочки желудка с диффузным лимфоидно-клеточным инфильтратом из крупных клеток с ядрами неправильной формы. Морфологическая картина крупноклеточной лимфомы желудка. Окраска гематоксилином и эозином; б — иммуногистохимическое исследование с окраской на маркер пролиферативной активности Ki67, позитивны до 60–70% опухолевых клеток

Figure 2. Morphological examination of the stomach: a — hematoxylin and eosin staining, a fragment of the gastric mucosa with a diffuse lymphoid cell infiltrate consisting of large cells with irregularly shaped nuclei — large cell lymphoma of the stomach; b — immunohistochemical study with Ki67 staining, up to 60–70% of tumor cells are positive

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ / CLINICAL OBSERVATIONS

Таблица 2. Предикторы развития злокачественной лимфоопролиферации при БШ
Table 2. Lymphoma predictors in Sjogren's disease

Предикторы развития ЛПЗ
Клинические Массивное увеличение слюнных/слезных желез Пурпура Лимфаденопатия Полиневропатия
Лабораторные Тромбоцитопения Лимфопения (преимущественно за счёт CD4+T-лимфоцитов) Криоглобулинемия Снижение уровня C3/C4-фракций комплемента Mlg (парапротеинемия) Снижение числа CD19+ В-клеток в периферической крови
Морфологические/иммуноморфологические, молекулярные Значительная лимфоцитарная инфильтрация МСЖ (>3 фокусов) Плазматизация ткани МСЖ Структуры, подобные зародышевым центрам, в слюнных железах В-клеточная клональность по данным ПЦР в ткани слюнных/слезных желез
Предикторы развития ДВККЛ Отсутствие терапии при MALT-лимфоме или массивном увеличении слюнных желез Увеличение л/у и нормализация увеличенных ранее слюнных желез Фокусы лимфоидной инфильтрации в легких, печени, головном мозге и др. Некротизирующий васкулит с язвенными поражениями Спленомегалия Симптомы В-клеточной интоксикации Mlg в сыворотке и появление белка ВJ в моче Снижение уровня или исчезновение РФ в крови Гипопротеинемия с гипогаммаглобулинемией Дефицит поликлональных Ig Лучевая терапия слюнных желез
Примечание. ПЦР — полимеразная цепная реакция; белок ВJ — белок Бенс-Джонса.

Пациентке проведено 6 курсов ПХТ по схеме R-СНОР, при повторном рестадировании зафиксирована клиническая и гистологическая ремиссия ДВККЛ. Однако после достижения ремиссии последовал летальный исход, причина которого неизвестна.

Обсуждение. В настоящее время онкогематологическая малигнизация становится основной причиной смерти при ССД и БШ, ее частота среди причин летальных исходов достигает 10 и 40–50% соответственно [19–26]. После первых сообщений о повышенной частоте НХЛ у пациентов с БШ [27, 28] опубликовано большое число исследований, подтверждающих превалирование преимущественно В-клеточных НХЛ при описании серий пациентов с этим заболеванием [1–3, 23, 24, 29]. Ранние работы, посвященные изучению риска развития НХЛ, показали, что риск злокачественных ЛПЗ у пациентов с БШ был в 44 раза выше, чем в здоровой популяции, при этом риск у пациентов со значительным увеличением ОУСЖ оказался выше в 66,7 раза, а без увеличения ОУСЖ — в 12,5 раза [27]. Установлены высокая частота обнаружения моноклональных иммуноглобулинов (mIg) в сыворотке и κ/λ-цепей mIg в моче, наличие смешанной моноклональной криоглобулинемии и моноклонального РФ в биоптатах слюнных желез при этом заболевании [1, 9, 30, 31]. ДВККЛ и плазматические дискразии наиболее часто выявлялись в ранних описаниях НХЛ при БШ [1–3], тогда как массивное увеличение слюнных желез при этом заболевании характеризовалось как «псевдолимфома» без четкой

диагностики ЛПЗ [1, 32]. После описания лимфом, связанных с лимфоидной тканью из слизистых оболочек (MALT-лимфомы), и внедрения безопасных инцизионных биопсий массивных ОУСЖ/поднижнечелюстных слюнных желез, увеличенных структур в области орбит стало ясно, что описанные ранее «псевдолимфомы» в 70% случаев являются MALT-лимфомами слюнных/слезных желез [33, 34]. Частота обнаружения НХЛ при БШ в первые 10 лет заболевания повысилась с 4–11% до 16–25%, преимущественно за счет диагностики MALT-лимфом в органах-мишенях: слюнных/слезных железах [1–3, 5, 10, 33, 34]. Этот тип лимфом стал превалирующим вариантом НХЛ у пациентов с БШ. Для использования рациональных схем терапии этой категории больных были разработаны различные клинические, биологические и морфологические предикторы развития ЛПЗ при БШ (табл. 2) [35–45]. Как в представленном нами случае, так и в исследованиях, посвященных терапии РТМ при различных вариантах БШ/СШ, низкое содержание CD19+ В-клеток в периферической крови может стать новым серологическим предиктором развития MALT-лимфом при этих заболеваниях [35–37].

Хотя MALT-лимфомы ОУСЖ в 1000 раз чаще встречаются при БШ, чем в общей популяции, MALT-лимфомы желудка сравнительно редко описываются при этом заболевании и, как правило, не связаны с инфекцией *Helicobacter pylori*, в отличие от первичных MALT-лимфом желудка [46, 47]. Различные гипотетические патогенетические механизмы развития ЛПЗ при БШ подробно освещены в литературе [8, 41–45, 48]. Массивная стимуляция специфическими аутоантигенами при длительном течении заболевания является основным фактором развития НХЛ при АЗ, тогда как при первичных MALT-лимфомах желудка, придатков глаза, кожи, тонкого кишечника и легких стимуляция аутореактивных В-клеток обусловлена специфическими инфекционными агентами: *Helicobacter pylori*, *Chlamydomytila psittaci*, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter jejuni*, *Achromobacter xylosoxidans*. Поэтому патофизиологические механизмы и подходы к терапии первичных НХЛ и НХЛ при АЗ могут существенно различаться [8, 47, 48].

Повышенная частота НХЛ при ССД предполагалась в ранних эпидемиологических работах, однако хорошо спланированные исследования не выявили повышенного риска возникновения лимфом при этом заболевании [6]. Среди 66 случаев НХЛ, описанных в литературе до 2017 г., обнаружена только одна MALT-лимфома желудка при ССД и не было ни одного случая развития MALT-лимфомы ОУСЖ [19]. Частота выявления НХЛ значительно возрастает при сочетании БШ и ССД, что послужило поводом выделить лимитированную форму заболевания в сочетании с БШ и антицентромерными

аутоантителами (АЦА) в отдельный субтип, ассоциированный с высоким риском развития НХЛ [12, 16].

В нашем длительном наблюдении пациентки с лимитированной формой ССД в сочетании с БШ хорошо прослеживается многоступенчатый процесс: массивное увеличение ОУСЖ с вероятным развитием MALT-лимфомы ОУСЖ, последующее развитие диссеминированной MALT-лимфомы с поражением слюнных желез, л/у, костного мозга и трансформацией в ДВККЛ. Клинические проявления, наблюдавшиеся у нашей пациентки при первом обследовании, сходны с таковыми у пациента с БШ, описанного Р.Е. Quepeau и соавт. [46], у которого одновременно выявлены MALT-лимфома ОУСЖ и MALT-лимфома желудка при отсутствии каких-либо гастроинтестинальных жалоб на момент обследования. Интересно, что в обоих случаях при гастроскопии была обнаружена картина хронического гастрита, однако использование эндоскопического ультразвунографического управляемого метода биопсий позволило Р.Е. Quepeau и соавт. [46] диагностировать MALT-лимфому желудка с одновременным выявлением MALT-лимфомы ОУСЖ. У нашей же пациентки ДВККЛ желудка была определена только через 6 лет после обнаружения диссеминированной MALT-лимфомы с клиническим, гистологическим, но не молекулярным ответом на R-CHOP и RTM с бендамустином. В дебюте заболевания и при первом обследовании в НИИР им. В.А. Насоновой у нее имелись практически все основные предикторы развития ЛПЗ. Отсутствие терапии локализованной MALT-лимфомы ОУСЖ привело к диссеминированному процессу и трансформации индолентной лимфомы в ДВККЛ. Ранее, до разработки диагностики индолентных MALT-лимфом ОУСЖ и при отсутствии или недостаточной терапии БШ/СШ, мы наблюдали высокую частоту развития трансформированных высокоагрессивных ДВККЛ с летальным исходом в большинстве случаев, несмотря на терапию [9, 23, 28, 39, 40]. Хотя нами не проведены молекулярные исследования, четко подтверждающие трансформацию MALT-лимфомы ОУСЖ в диссеминированную MALT-лимфому и далее в ДВККЛ желудка, наличие аналогичных пиков В-клеточного клона в биоптатах при динамическом наблюдении позволяет предполагать именно такой механизм формирования ДВККЛ, а не возникновение ДВККЛ желудка *de novo*.

Другой возможный вариант развития ДВККЛ у пациентов с БШ и установленной ЛМЗ может быть связан с активацией латентной инфекции вируса Эпштейна–Барр при проведении химиотерапии и также описан нами ранее [49]. Наличие полного спектра предикторов развития ЛПЗ, прогрессирование и недостаточная терапия в первые 15 лет БШ, отсутствие молекулярной ремиссии после ПХТ диссеминированной MALT-лимфомы привели к развитию трансформированной ДВККЛ желудка. Прогрессирования лимитированной формы ССД на протяжении всего заболевания не наблюдалось.

Представленный нами случай показывает, что развитие НХЛ связано с БШ, а не с лимитированной формой ССД и даже при наличии полной клинико-лабораторной, гистологической/иммуногистохимической ремиссии НХЛ, но при отсутствии молекулярной ремиссии, сохраняется высокий риск последующих рецидивов.

MALT-лимфома — наиболее частый тип ЛМЗ, на который приходится 5–8% всех В-клеточных лимфом [48]. Первичные экстранодальные ЛМЗ слюнных желез и желудка, преимущественно локализованные, редко имеют диссеминированный характер. При изучении больших серий пациентов трансформированный вариант с развитием ДВККЛ встречается менее чем в 10% случаев [7, 8]. Экстранодальные ЛМЗ ОУСЖ MALT-типа, развивающиеся на фоне АЗ, у 30% пациентов носят диссеминированный характер с поражением других слюнных желез, области орбит, щитовидной железы, желудка, легких, л/у, костного мозга, нередко сопровождаются развитием трансформированного варианта ДВККЛ [42, 44, 45, 48]. Исследования, проведенные в онкогематологических центрах, показали наличие АЗ у 30–40% пациентов с экстранодальными ЛМЗ слюнных желез [7, 8, 47], однако ЛМЗ, ДВККЛ являются наиболее частыми НХЛ при БШ/СШ, РА и СКВ. В сериях исследований больших ревматологических когорт пациентов, особенно с БШ/СШ, доля ЛМЗ с поражением слюнных желез среди всех ЛПЗ достигает 60–85%, при этом первичные MALT-лимфомы слюнных желез, не ассоциированные с БШ/СШ, встречаются не более чем у 10–15% пациентов [5, 24, 26, 33, 50]. В рекомендациях рабочей группы по изучению MALT-лимфом УЗИ слюнных желез, определение АНФ и антител к Ro/La являются стандартом для выявления взаимосвязи этого типа НХЛ с БШ/СШ в онкогематологической практике [8].

Хотя использование антилимфопрлиферативных препаратов на ранних стадиях БШ/СШ объективно замедляет прогрессирование железистых/внежелезистых проявлений заболевания, значительно снижает риск развития ЛПЗ и увеличивает выживаемость пациентов с БШ [3], в практической медицине используются только гормональные, аминохинолиновые и цитотоксические препараты (метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил), которые, возможно, менее токсичны, но не останавливают прогрессирования железистых и внежелезистых проявлений заболевания и не предотвращают развития НХЛ при БШ/СШ [26]. Своевременная диагностика БШ/СШ, назначение антилимфопрлиферативной/анти-В-клеточной терапии на ранних стадиях БШ/СШ, использование малоинвазивной биопсии при значительном увеличении слюнных/слезных желез с целью верификации локализованных MALT-лимфом до начала лечения и контроль В-клеточной клоальности при рестадировании лимфом ОУСЖ могут предотвратить развитие трансформированных В-клеточных НХЛ и улучшить прогноз у пациентов с БШ в сочетании с лимитированной формой ССД.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Talal N, Moutsopoulos HM, editors. Sjögren's Syndrome. Clinical and Immunological Aspects. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1987. 299 p.
2. Fox RI, Fox CM, editors. Sjögren's Syndrome: Practical Guide lines to Diagnosis and

- Therapy. New York: Springer; 2011. 506 p.
3. Сафонова ТН, Васильев ВИ, Лихванцева ВГ. Синдром Шегрена: Руководство для врачей. Москва: Издательство Московского государственного университета; 2013.

- [Safonova TN, Vasiliev VI, Likhvantseva VG. *Sindrom Shegrena: Rukovodstvo dlya vrachei* [Sjögren's syndrome: A guide for physicians]. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo gosudarstvennogo universiteta; 2013.].
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al,

- editors. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2017. 523 p.
5. Васильев ВИ, Гайдук ИВ, Пальшина СГ и др. Первичные онкогематологические заболевания, дебютирующие с поражения больших слюнных желез в ревматологической практике. Современная ревматология. 2019;13(1):44-51.
- [Vasil'ev VI, Gaiduk IV, Pal'shina SG, et al. Primary hematologic malignancies with the onset of involvement of the major salivary glands in rheumatologic practice. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):44-51. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-44-51
6. Ekström Smedby K, Vajdic CM, Falster M, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood*. 2008 Apr 15;111(8):4029-38. doi: 10.1182/blood-2007-10-119974. Epub 2008 Feb 8.
7. Jackson AE, Mian M, Kalpadakis C, et al. Extranodal Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue of the Salivary Glands: A Multicenter, International Experience of 248 Patients (IELSG 41). *Oncologist*. 2015 Oct;20(10):1149-53. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0180. Epub 2015 Aug 12.
8. Zucca E, Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood*. 2016 Apr 28;127(17):2082-92. doi: 10.1182/blood-2015-12-624304. Epub 2016 Mar 17.
9. Васильев ВИ, Пробатова НА, Варламова ЕЮ и др. Прогностическое значение смешанной моноклональной криоглобулинемии при болезни Шегрена. Терапевтический архив. 2004;79(8):61-7.
- [Vasil'ev VI, Probatova NA, Varlamova EYu, et al. Prognostic value of mixed monoclonal cryoglobulinemia in Sjogren's disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2004;79(8):61-7. (In Russ.)].
10. Васильев ВИ, Пробатова НА, Тупитин НН и др. MALT-лимфомы при болезни Шегрена. Терапевтический архив. 2006;81(1):45-52.
- [Vasil'ev VI, Probatova NA, Tupitsin NN, et al. MALT-lymphomas in Sjogren's disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2006;81(1):45-52. (In Russ.)].
11. Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86-99.
- [Anan'eva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in systemic scleroderma: spectrum, clinical associations and prognostic value. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(1):86-99. (In Russ.)].
12. Baldini C, Mosca M, Della Rossa A, et al. Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk of lymphoma. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Mar-Apr;31(2):272-80. Epub 2013 Jan 18.
13. Zeineddine N, Khoury LE, Mosak J. Systemic Sclerosis and Malignancy: A Review of Current Data. *J Clin Med Res*. 2016 Sep;8(9):625-32. doi: 10.14740/jocmr2606w. Epub 2016 Jul 30.
14. Anaya JM, Rojas-Villarraga A, Mantilla RD, et al. Polyautoimmunity in Sjögren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016 Aug;42(3):457-72. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.005. Epub 2016 Jun 21.
15. Kitagawa T, Shibasaki K, Toya S. Clinical significance and diagnostic usefulness of anti-centromere antibody in Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2012 Jan;31(1):105-12. doi: 10.1007/s10067-011-1789-z. Epub 2011 Jun 14.
16. Васильев ВИ, Чальцев БД, Городецкий ВР и др. Взаимосвязь болезни Шегрена, системной склеродермии и злокачественных онкогематологических заболеваний. Терапевтический архив. 2020;92(12):126-36.
- [Vasil'ev VI, Chal'tsev BD, Gorodetskii VR, et al. The relationship between Sjögren's syndrome, systemic sclerosis and lymphoproliferative diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(12):126-36. (In Russ.)].
17. Arnaud L, Chrysostalis A, Terris B, et al. Systemic sclerosis and gastric MALT lymphoma. *Joint Bone Spine*. 2006 Jan;73(1):105-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2005.01.009. Epub 2005 Jun 8.
18. Prochorec-Sobieszek M, Mielnik P, Wagner T, Chwalinska-Sadowska H. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT) of salivary glands and scleroderma: a case report. *Clin Rheumatol*. 2004 Aug;23(4):348-50. doi: 10.1007/s10067-004-0879-6. Epub 2004 May 19.
19. Colaci M, Giuggioli D, Vacchi C, Ferri C. Haematological Malignancies in Systemic Sclerosis Patients: Case Reports and Review of the World Literature. *Case Rep Rheumatol*. 2017;2017:6230138. doi:10.1155/2017/6230138
20. Kasifoglu T, Yasar Bilge S, Yildiz F, et al. Risk factors for malignancy in systemic sclerosis patients. *Case Rep Rheumatol*. 2017;2017:6230138. doi: 10.1155/2017/6230138. Epub 2017 May 4.
21. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct;69(10):1809-15. doi: 10.1136/ard.2009.114264. Epub 2010 Jun 15.
22. Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK, Sørensen HT. Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2010 Oct;163(4):800-6. doi: 10.1111/j.13652133.2010.09861.x.
23. Чальцев БД, Васильев ВИ, Пальшина СГ и др. Клинико-лабораторная характеристика лимфопролиферативных изменений при болезни Шегрена, ассоциированной с антицентромерными антителами. Клиническая медицина. 2021;99(5-6):353-60.
- [Chal'tsev BD, Vasil'ev VI, Pal'shina SG, et al. Clinical and laboratory characteristics of lymphoproliferative diseases in primary Sjögren's syndrome associated with anticentromere antibodies. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(5-6):353-60. (In Russ.)].
24. Papageorgiou A, Ziogas DC, Mavragani CP, et al. Predicting the outcome of Sjögren's syndrome-associated non-hodgkin's lymphoma patients. *PLoS One*. 2015 Feb 27;10(2):e0116189. doi: 10.1371/journal.pone.0116189. eCollection 2015.
25. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002 Mar;46(3):741-7. doi: 10.1002/art.10221.
26. Brito-Zern P, Ramos-Casals M. EULAR-SS task force group. Advances in the understanding and treatment of systemic complications in Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Sep;26(5):520-7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000096.
27. Kassin SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med*. 1978 Dec;89(6):888-92. doi: 10.7326/0003-4819-89-6-888.
28. Васильев ВИ, Симонова МВ, Финогенова ИА и др. Лимфопролиферативные заболевания и синдром Шегрена. Терапевтический архив. 1978;(9):108-14.
- [Vasil'ev VI, Simonova MV, Finogenova IA, et al. Lymphoproliferative diseases and Sjögren's syndrome. *Terapevticheskii arkhiv*. 1978;(9):108-14. (In Russ.)].
29. Brito-Zern P, Kostov B, Fraile G, et al. Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren syndrome. *J Hematol Oncol*. 2017 Apr 17;10(1):90. doi: 10.1186/s13045-017-0464-5.
30. Васильев ВИ, Городецкий ВР, Логвиненко ОА и др. Ревматические маски плазматических дискразий. Научно-практическая ревматология. 2012;50(2):35-43.
- [Vasil'ev VI, Gorodetskii VR, Logvinenko OA, et al. Rheumatic masks of plasma cell dyscrasias. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(2):35-43. (In Russ.)].
31. Логвиненко ОА, Васильев ВИ. Неходжкинские лимфомы при ревматических заболеваниях. Научно-практическая ревматология. 2011;49(5):71-82.
- [Logvinenko OA, Vasil'ev VI. Non-Hodgkin's lymphomas in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011;49(5):71-82. (In Russ.)].
32. Anderson LG, Talal N. The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 1972 Feb;10(2):199-221.
33. Васильев ВИ, Логвиненко ОА, Пробатова НА и др. Роль биопсии околоушной слюнной железы в ранней диагностике лимфом при болезни Шегрена. Терапевтический архив. 2009;(6):20-7.
- [Vasil'ev VI, Logvinenko OA, Probatova NA,

- et al. The role of the parotid salivary gland biopsy in the early diagnosis of lymphomas in primary Sjögren's syndrome. *Terapevticheskii arkhiv*. 2009;(6):20-7. (In Russ.).
34. Marx RE, Hartman KS, Rethman KV. A prospective study comparing incisional labial to incisional parotid biopsies in the detection and confirmation of sarcoidosis, Sjögren's disease, sialosis and lymphoma. *J Rheumatol*. 1988 Apr;15(4):621-9.
35. Васильев ВИ, Логвиненко ОА. Первый опыт использования Ритуксимаба в лечении больных с синдромом и болезнью Шегрена. Вестник Российской АМН. 2009;(2):3-10. [Vasil'ev VI, Logvinenko OA. The first experience of using Rituximab in the treatment of patients with Sjögren's syndrome and disease. *Vestnik Rossiiskoi AMN*. 2009;(2):3-10. (In Russ.).]
36. Логвиненко ОА, Васильев ВИ, Сафонова ТН и др. Применение ритуксимаба у больных с системными проявлениями болезни Шегрена. Научно-практическая ревматология. 2014;52(6):615-23. [Logvinenko OA, Vasil'ev VI, Safonova TN, et al. Use of rituximab in patients with systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(6):615-23. (In Russ.).]
37. Васильев ВИ, Кокосадзе НВ, Логвиненко ОА и др. Влияние сочетания ритуксимаба с комбинированной пульс-терапией высокими дозами метилпреднизолона и циклофосфана на иммуноморфологические и функциональные нарушения слюнных желез у больной болезнью Шегрена с malt-лимфомой. Терапевтический архив. 2008;80(5):76-9. [Vasil'ev VI, Kokosadze NV, Logvinenko OA, et al. Combination of rituximab with combined pulse-therapy with high doses of methylprednisolone and cyclophosphamide: effects on immunomorphological and functional disturbances of the salivary glands in a patient with Sjögren's disease and malt-lymphoma. *Terapevticheskii arkhiv*. 2008;80(5):76-9. (In Russ.).]
38. Bodeutsch C, de Wilde PC, Kater L, et al. Monotypic plasma cells in labial salivary glands of patients with Sjögren's syndrome: prognosticator for systemic lymphoproliferative disease. *J Clin Pathol*. 1993 Feb;46(2):123-8. doi: 10.1136/jcp.46.2.123.
39. Васильев ВИ, Пробатова НА, Тупицын НН и др. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена. Онкогематология. 2007;2(3):16-26. [Vasil'ev VI, Probatova NA, Tupitsyn NN, et al. Lymphoproliferative diseases in primary Sjögren's syndrome. *Onkogematologiya*. 2007;2(3):16-26. (In Russ.).]
40. Городецкий ВР, Васильев ВИ, Пробатова НА и др. Лимфомы у больных с синдромом Шегрена. Русский медицинский журнал. 2003;(1):10-3. [Gorodetskii VR, Vasil'ev VI, Probatova NA, et al. Lymphoma in patients with Sjögren's syndrome. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2003;(1):10-3. (In Russ.).]
41. Логвиненко ОА, Васильев ВИ. Ассоциация между болезнью Шегрена и лимфомами. Научно-практическая ревматология. 2006;(3):67-76. [Logvinenko OA, Vasil'ev VI. Association between Sjögren's disease and lymphoma. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2006;(3):67-76. (In Russ.).]
42. Nocturne G, Mariette X. Sjögren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Br J Haematol*. 2015 Feb;168(3):317-27. doi: 10.1111/bjh.13192. Epub 2014 Oct 15.
43. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1363-8. doi: 10.1136/ard.2010.144782.
44. Alunno A, Leone MC, Giacomelli R, et al. Lymphoma and Lymphomagenesis in Primary Sjögren's Syndrome. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Apr 13;5:102. doi: 10.3389/fmed.2018.00102. eCollection 2018.
45. Teixeira Mendes LS, Wotherspoon A. Marginal zone lymphoma: Associated autoimmunity and auto-immune disorders. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017 Mar-Jun;30(1-2):65-76. doi: 10.1016/j.beha.2016.07.006. Epub 2016 Nov 5.
46. Queneau PE, Helg C, Brundler MA, et al. Diagnosis of a gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma by endoscopic ultrasonography-guided biopsies in a patient with a parotid gland localization. *Scand J Gastroenterol*. 2002 Apr;37(4):493-6. doi: 10.1080/003655202317316150.
47. Salar A. Gastric MALT lymphoma and *Helicobacter pylori*. Linfoma MALT gastrico y *Helicobacter pylori*. *Med Clin (Barc)*. 2019 Jan 18;152(2):65-71. doi: 10.1016/j.medcli.2018.09.006. Epub 2018 Nov 10.
48. Schreuder MI, van den Brand M, Hebeda KM, et al. Novel developments in the pathogenesis and diagnosis of extranodal marginal zone lymphoma. *J Hematop*. 2017 Sep 25;10(3-4):91-107. doi: 10.1007/s12308-017-0302-2. eCollection 2017 Dec.
49. Gorodetskiy VR, Klapper W, Probatova NA, et al. Simultaneous Occurrence of Rosai-Dorfman Disease and Nodal Marginal Zone Lymphoma in a Patient with Sjögren's Syndrome. *Case Rep Hematol*. 2018 Sep 16;2018:7930823. doi: 10.1155/2018/7930823. eCollection 2018.
50. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, et al. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum*. 1999 Aug;42(8):1765-72. doi: 10.1002/1529-0131(199908)42:8<1765::AID-ANR28>3.0.CO;2-V.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.08.2022/20.10.2022/24.10.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Васильев В.И. <https://orcid.org/0000-0002-1425-8622>

Городецкий В.Р. <https://orcid.org/0000-0001-8428-1281>

Чальцев Б.Д. <https://orcid.org/0000-0003-4188-3578>

Пробатова Н.А. <https://orcid.org/0000-0002-3056-7062>

Шорникова Н.С. <https://orcid.org/0000-0002-4700-803X>