

Дифференциальная диагностика плазматических дискразий в ревматологической практике

В.И. Васильев¹, В.Р. Городецкий¹, О.А. Логвиненко¹, Н.А. Пробатова², Е.Ю. Варламова³,
А.И. Павловская², М.А. Френкель², С.Х. Седышев¹, С.Г. Пальшина¹, Е.Л. Насонов¹

¹НИИ ревматологии РАМН, ²РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, ³Гематологический научный центр РАМН

Плазматические дискразии (ПД) представляют определенные трудности для дифференциальной диагностики с аутоиммунными ревматическими заболеваниями (РЗ), так как имеют некоторые клинические и лабораторные проявления, присущие последним.

Цель исследования — обобщить опыт диагностики ПД в НИИ ревматологии РАМН.

Материал и методы. У 19 пациентов, поступивших в НИИ ревматологии РАМН с неправильными диагнозами РЗ, диагностированы различные варианты ПД, как на фоне имеющегося РЗ (у 10), так и первичные ПД без признаков РЗ (у 9). Всем больным проводили иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи, трепанобиопсию костного мозга. Выполняли гистологическое исследование малых слюнных желез (у 12), лимфатических узлов (у 3), околоушных слюнных желез — ОСЖ (у 5), селезенки (у 1), костей черепа (у 2) и плечевой кости (у 1). Иммунофенотип опухолевых лимфоцитов в биоптатах и трепанобиоптатах определяли иммунофлуоресцентным методом со стандартными панелями моноклональных антител, а парафиновые срезы биоптатов изучали иммунопероксидазным методом. Биоптаты, трепанобиоптаты и миелограммы оценивали сотрудники РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.

Результаты исследования. За 10 лет наблюдения у 19 больных (13 женщин и 6 мужчин) диагностированы различные варианты ПД: множественная миелома (ММ) — у 9, внекостная плазмоцитома лимфатических узлов (ВП) — у 2, солитарная плазмоцитома костей (СП) — у 2, миелома Бенс-Джонса (МВЖ) — у 2, первичный амилоидоз (ПА) — у 1, лимфоплазматическая лимфома (ЛПЛ) — у 1, макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) — у 2. У 10 больных ПД развились на фоне РЗ: болезни Шёгрена — у 7, ревматоидного артрита (РА) + синдрома Шёгрена — у 2, РА — у 1, и у 9 больных ПД были первичными (ММ — у 5, МВЖ — у 1, МВ — у 1, СП — у 1, ПА — у 1). Эти 9 больных длительно наблюдались с различными ревматологическими диагнозами и были направлены в НИИ ревматологии РАМН для уточнения таковых.

У трети больных присутствовали рецидивирующие конъюнктивиты, увеличение ОСЖ и ксеростомия (у 55%). Артралгии, артрит мелких и крупных суставов, сгибательные контрактуры кистей, оссалгии, боли в поясничном отделе позвоночника и в ребрах имелись у 10—45% больных. Сосудистые поражения: феномен Рейно, рецидивирующие пурпуры, язвенные поражения нижних конечностей и гангрена пальцев стоп наблюдались у 10—35% больных ПД. Выявлены также поражение ретикулоэндотелиальной системы: лимфаденопатия, спленомегалия (15%), гепатомегалия (45%) и лихорадка (25%).

Заключение. Многие клинико-лабораторные проявления первичных ПД и РЗ являются сходными и только отсутствие классических лабораторных маркеров аутоиммунного заболевания, а также наличие моноклональных Ig в сыворотке крови и белка ВJ в моче позволяет предположить наличие ПД, как первичных, так и на фоне РЗ.

Ключевые слова: плазматические дискразии, ревматические заболевания, моноклональные иммуноглобулины.

Контакты: Оксана Алексеевна Логвиненко oksanalogw@hotmail.ru

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PLASMA CELL DYSCRASIAS IN RHEUMATOLOGICAL PRACTICE

V.I. Vasilyev¹, V.R. Gorodetsky¹, O.A. Logvinenko¹, N.A. Probatova², E.Yu. Varlamova³, A.I. Pavlovskaya², M.A. Frenkel², S.Kh. Sedyshev¹,
S.G. Palshina¹, E.L. Nasonov¹

¹Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; ²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences; ³Hematology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Plasma cell dyscrasias (PCD) present certain difficulties in differentially diagnosing with autoimmune rheumatic diseases (RD) as they have some clinical and laboratory manifestations that are characteristic of the latter.

Objective: to generalize the experience in diagnosing PCD at the Research Institute of Rheumatology (RIR), Russian Academy of Medical Sciences (RAMS).

Subjects and methods. Nineteen patients admitted to the RIR, RAMS, for rheumatological referral diagnoses were diagnosed as having different types of PCD, both PCD in the presence of RD (n = 10) and primary PCD without RD (n = 9). Immunochemical studies of serum and urinary proteins and bone marrow trepanobiopsy were performed in all the patients. Histological studies were made of the minor salivary glands (n = 12), lymph nodes (n = 3), parotid salivary glands — PSG (n = 5), spleen (n = 1), cranial bones (n = 2) and humerus (n = 1). The immunophenotype of tumor lymphocytes in the biopsy and trepanobiopsy specimens were determined by an immunofluorescence method with standard monoclonal antibody panels and the paraffin sections of biopsy specimens were examined by an immunoperoxidase technique. Biopsy and trepanobiopsy specimens and myelograms were assessed by the researchers of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS.

Results. Over 10 years of follow-up, 19 patients (13 females and 6 males) were diagnosed as having different types of PCD: multiple myeloma (MM) (n = 9), extramedullary plasmacytoma of lymph nodes (n = 2), solitary plasmacytoma (SP) of bone (n = 2), Bence-Jones myeloma

(BJM) ($n = 2$), primary amyloidosis (PA) ($n = 1$), lymphoplasmacytic lymphoma ($n = 1$), Waldenström's macroglobulinemia (WM) ($n = 2$). In the presence of RA, 10 patients with PCD developed Sjögren's disease (SD) ($n = 7$), rheumatoid arthritis (RA) + SD ($n = 2$), RA ($n = 1$); and 9 patients had primary PCD (MM ($n = 5$), BJM ($n = 1$), WM ($n = 1$), SP ($n = 1$), and PA ($n = 1$)). These 9 patients with different rheumatological diagnoses were long followed up and referred to the RIR, RAMS, to specify these.

One third of the patients had recurrent conjunctivitis, enlarged PSG and xerostomia (55%). Arthralgias, arthritis of minor and large joints, flexion contractures of hands, ossalgias, and pains in the lumbar spine and ribs were present in 10-45% of the patients. Vascular lesions, such as Reynaud's phenomenon, recurrent purpuras, lower extremity ulcerative lesions, and toe gangrenes, were observed in 10-35% of the patients with PCD. Lesions in the reticuloendothelial system, such as lymphadenopathy, splenomegaly (15%), hepatomegaly (45%), and fever (25%), were also detected.

Conclusion. Many clinical and laboratory manifestations of primary PCD and RD are similar and only the absence of classical laboratory markers of autoimmune disease, as well as the presence of serum monoclonal immunoglobulins and urinary Bence Jones protein suggest the presence of PCD, both primary PCDs and those with RD.

Key words: plasma cell dyscrasias, rheumatic diseases, monoclonal immunoglobulins.

Contact: Oksana Alekseyevna Logvinenko oksanalogw@hotmail.ru

Группа злокачественных изменений В-лимфоцитов, включающая различные варианты миеломы, макроглобулинемию Вальденстрема (МВ), первичный амилоидоз (ПА), болезнь тяжелых цепей, носит название «первичные плазмноклеточные дискразии» (плазматические дискразии — ПД) [1, 2]. ПД представляют определенные трудности для дифференциальной диагностики с аутоиммунными ревматическими заболеваниями (РЗ), так как имеют сходные клинические и лабораторные проявления [3–8]. В последние десятилетия значительно повысился интерес к взаимосвязи аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний. Ассоциация лимфоидных опухолей с болезнью и синдромом Шёгрена (БШ, СШ), ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой (СКВ), криоглобулинемическим васкулитом (КВ) обусловлена патогенетически и, возможно, объясняется длительной антигенной стимуляцией и антиревматической терапией, в том числе генно-инженерными препаратами [9–11].

Ревматические проявления у больных ПД включают в себя широкий спектр поражений костно-суставного аппарата, мышц, сосудов, аутоиммунных лабораторных нарушений; иногда эти симптомы могут быть первыми проявлениями лимфопролиферативных заболеваний [3, 4, 12–14]. У больных с дермато- и полимиозитом могут диагностироваться другие злокачественные опухоли [15]. Развитие лимфопролиферативных заболеваний значительно снижает продолжительность жизни больных БШ, СШ, КВ, РА, СКВ [16–18], что диктует необходимость ранней диагностики ПД в ревматологической практике. Учитывая, что лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, симптомы В-клеточной интоксикации могут являться признаками как РЗ, так и лимфопролиферативных заболеваний, необходимо использование современных методов обследования больных в ревматологических стационарах с целью ранней дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Цель настоящего исследования — обобщить опыт диагностики ПД в НИИ ревматологии РАМН.

Материал и методы. С 1999 г. в НИИ ревматологии РАМН совместно с Гематологическим научным центром РАМН и РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН проводится изучение моноклональной секреции Ig и лимфопролиферативных нарушений при РЗ. За это время у 19 больных (13 женщин и 6 мужчин) диагностированы различные варианты ПД: множественная миелома (ММ) — у 9, внекостная плазмоцитома (ВП) лимфатических узлов — у 2, солитарная плазмоцитома (СП) костей — у 2, миелома Бенс-Джонса (МВЖ) — у 2, ПА — у 1, лимфоплазмозитарная лимфома (ЛПЛ) — у 1, МВ — у 2. У 10 больных ПД развились на фоне РЗ (БШ — у 7, РА+СШ — у

2, РА — у 1), у 9 ПД были первичными (ММ — у 5, МВЖ — у 1, МВ — у 1, СП — у 1, ПА — у 1). Последние 9 больных длительно наблюдались с различными ревматологическими диагнозами и были направлены в НИИ ревматологии РАМН для их уточнения. В 3 случаях у больных с РЗ диагностированы два лимфопролиферативных нарушения: БШ+МАЛТ-лимфома околоушных слюнных желез (ОСЖ)+СП костей, БШ+лимфома маргинальной зоны лимфатических узлов (MZL)+МАЛТ-лимфома слюнных желез и через 60 мес выявлены ВП лимфатических узлов, РА+СШ+МАЛТ-лимфома ОСЖ+ММ. У 10 больных длительность течения РЗ до развития ПД колебалась от 1 года до 37 лет (медиана 12,5 года, межквартильный размах — МКР — 3–27 лет). Возраст больных на момент диагностики ПД составил от 22 до 78 лет. Медиана возраста у больных с первичными ПД — 47 лет (МКР 44–51 год). Медиана возраста у больных с РЗ при установлении диагноза ПД — 57 лет (МКР 48–64 года).

Диагноз, варианты течения и стадии БШ определяли на основании разработанных в НИИ ревматологии РАМН классификационных критериев, диагнозы других РЗ (РА, СКВ, ПМ) — на основании международных критериев [19]. Помимо общепринятого клинико-инструментального и лабораторного обследования в НИИ ревматологии РАМН, для подтверждения или исключения онкогематологического заболевания всем больным проводили иммуноэлектрофоретическое исследование белков сыворотки крови и концентрированной мочи в геле агарозы с последующей денситометрией электрофорграмм, иммунофиксацию и иммуноэлектрофорез с моноспецифическими антисыворотками. При выявлении Mlg в сыворотке или легких цепей в моче осуществляли полное онкогематологическое обследование, включавшее рентгенографию, компьютерную томографию (КТ) и скинтиграфию костей скелета, скинтиграфию лимфоидной системы с изотопом ^{67}Ga , КТ легких, брюшной полости и черепа, гистологическое исследование малых слюнных желез (у 12 больных), лимфатических узлов (у 3), ОСЖ (у 5), селезенки (у 1), костей черепа (у 2) и плечевой кости (у 1), трепанобиоптатов костного мозга (у 19) и миелограмм (у 19). Иммунофенотип опухолевых лимфоцитов в биоптатах и трепанобиоптатах определяли иммунофлюоресцентным методом со стандартными панелями моноклональных антител, а парафиновые срезы биоптатов изучали иммунопероксидазным методом. Биоптаты, трепанобиоптаты и миелограммы оценивали сотрудники РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Совокупность клинических, морфологических, иммунофенотипических характеристик ПД представлена на основании классификации ВОЗ [20].

Таблица 1. Варианты ПД при наличии и отсутствии РЗ (n=19)

Вариант ПД	Число больных		РЗ
	абс.	%	
ММ	9	47,5	БШ (1), РА+СШ (2), РА (1), нет РЗ (5)
СП: лимфатических узлов костей	2 2	10,5 10,5	БШ (2) БШ (1), нет РЗ (1)
МВJ	2	10,5	БШ (1), нет РЗ (1)
ПА	1	5,25	нет РЗ (1)
ЛПЛ	1	5,2 5	БШ (1)
МВ	2	10,5	БШ (1), нет РЗ (1)

Примечание. В скобках — число больных.

Результаты исследования. У 19 пациентов, поступивших в стационар с ревматологическими диагнозами, выявлены различные варианты ПД (табл. 1): у 10 (52,5%) на фоне РЗ, у 9 (47,5%) первичные ПД без признаков РЗ. В табл. 2 представлены диагнозы больных до и после обследования в НИИ ревматологии РАМН. Длительность наблюдения за больными составила от 1 мес до 10 лет. ПД (ПА, ММ III стадии, МВ) явились непосредственной причиной смерти 3 больных. ПД были иммуноглобулинсекретирующими у 18 (95%) пациентов, тогда как в 1 (5%) случае MlgA обнаруживался только в ткани биопсированного лимфатического узла.

Наиболее часто — у 15 (78,5%) больных — диагностировали различные варианты миеломной болезни, которая развивалась на фоне длительного течения БШ у 5 пациентов и на фоне РА у 1. У 2 больных наблюдалось практически одновременное развитие РА, СШ и миеломы. В 9 случаях первичные диагнозы РЗ были отвергнуты и диагностированы ММ (у 5), МВJ (у 1), СП (у 1), МВ (у 1) и ПА (у 1), что демонстрируют данные табл. 2. У 2 больных, направленных с диагнозом «геморрагический васкулит», диагностированы ЛПЛ и МВ на фоне БШ.

Основные клинико-лабораторные проявления заболеваний при установлении диагноза ПД представлены в табл. 3, 4. У трети больных имелись рецидивирующие конъюнктивиты, увеличение ОУЖ и у 55% — ксеростомия. Во всех случаях, за исключением больной № 11, полное стоматологическое (сиалометрия, сиалография, биопсия малых слюнных желез и ОУЖ) и офтальмологическое обследование (тест Ширмера, проба Норна, окрашивание эпителия конъюнктивы и роговицы) позволило диагностировать СШ или БШ. У больных № 13, 16, 19 диагностированы МАЛТ-лимфомы слюнных желез. У больной № 11 с ксеростомией выявлена первичная ММ при отсутствии стоматологических, офтальмологических и иммунологических проявлений СШ и БШ.

Артралгии, артрит мелких и крупных суставов, сгибательные контрактуры кистей, оссалгии, боли в поясничном отделе позвоночника и ребрах имелись у 10—45% больных и свидетельствовали о вовлечении костно-суставного аппарата. Следует отметить, что у 30% больных тщательное инструментальное обследование (рентгенография, КТ, магнитно-резонансная томография и скинтиграфия костно-суставного аппарата), а также иммунологическое и иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи позволили

расценить эту симптоматику как первые клинические проявления ПД (пациенты № 5—11). Появление болей в поясничном отделе позвоночника, ребрах и костях у больных № 13—15 было также, по-видимому, связано с развитием ММ на фоне РЗ. У больных БШ с МВ, ЛПЛ (№ 1, 2), РА+СШ+ММ (№ 13), РА+ММ (№ 14), БШ+ММ (№ 15), БШ+ВП (№ 18) поражение костно-суставного аппарата могло быть следствием как РЗ, так и развития ПД. Наличие серонегативного варианта артрита или спондилоартрита всегда предполагает возможность развития ПД, что мы и наблюдали в нашем исследовании.

СП плечевой кости у больной № 8 также начиналась с серонегативного артрита мелких суставов кистей и описана нами отдельно [4]. Боли в костях и сакроилиальных сочленениях могут быть также первыми проявлениями ММ.

Мышечная слабость, значительное снижение массы тела и патологическая утомляемость были клиническими проявлениями ПД у 15—30% больных. Эти симптомы наблюдались при первичных ПД и ПД на фоне РЗ.

Сосудистые поражения: феномен Рейно, рецидивирующие пурпуры, язвенные поражения нижних конечностей и гангрена пальцев стоп наблюдались у 10—35% больных при диагностике ПД. Феномен Рейно, гангрена пальцев стоп отмечались только у больных первичными ПД, тогда как рецидивирующие пурпуры и язвенные поражение голени — при ПД на фоне РЗ. Развитие язвенно-некротического васкулита в дебюте миеломы у больных № 8, 10 описаны нами ранее [4].

Тромбоцитопения и тромбоцитопеническая пурпура могут быть первыми проявлениями МВ и приводить к неоправданной диагностике РЗ.

Поражение ретикулоэндотелиальной системы — лимфаденопатия, спленомегалия (у 15% больных), гепатомегалия (у 45%) и лихорадка (у 25%) — определялось у наших больных при диагностике ПД. Если гепатомегалия и лихорадка могли быть следствием сепсиса и ПД (№ 8), то появление лимфаденопатии, спленомегалии и лихорадки в других случаях (№ 2, 17—19) отчетливо указывало на ПД. Биопсия лимфатических узлов во всех случаях позволила диагностировать ПД. Редкие варианты внекостных СП (№ 8, 19) описаны нами ранее [3].

Многие клинико-лабораторные проявления первичных ПД и РЗ являются сходными и только отсутствие классических лабораторных маркеров аутоиммунного заболевания, а также наличие моноклональных Ig в сыворот-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Характеристика больных по полу, возрасту, длительности течения заболевания до и после установления диагноза ПД в НИИ ревматологии РАМН

№ больного	Возраст, годы	Пол	Длительность заболевания, годы	Диагноз до поступления	Диагноз после обследования
1.	52	Ж.	15	Геморрагический васкулит	БШ, МВ. Летальный исход
2.	23	Ж.	1	Геморрагический васкулит	БШ, ЛПЛ
3.	44	Ж.	1	СКВ	МВ
4.	46	Ж.	2	Системная склеродермия, хронический сиалоаденит, рак желудка	ПА. Летальный исход
5.	47	М.	1	РА, системная склеродермия	МВJ I стадии
6.	71	М.	1	Остеохондроз, системный остеопороз	ММ I стадии
7.	47	М.	1	Остеохондроз, остеоартроз	ММ I стадии
8.	51	Ж.	4	РА, некротизирующий васкулит	СП плечевой кости III стадии, генерализованный сепсис
9.	41	Ж.	2	СКВ, ревматическая полимиалгия, полимиозит	ММ III стадии
10.	71	М.	3	Облитерирующий тромбангиит	ММ I стадии
11.	42	Ж.	8	БШ	ММ I стадии
12.	57	М.	3	БШ	РА IIБ стадии (РФ+, АЦЦП+)+СШ, ММ I стадии
13.	43	М.	2	РА	РА IIБ стадии (РФ+, АЦЦП+)+СШ, МАЛТ-лимфома ОУЖ, ММ I стадии
14.	78	Ж.	10	РА	РА IV стадии (РФ+, АЦЦП+)+ ММ III стадии. Летальный исход
15.	64	Ж.	11	Аутоиммунный гепатит, РА	БШ, ММ I стадии
16.	57	Ж.	9	Хронический паротит	БШ, МАЛТ-лимфома ОУЖ, СП костей черепа
17.	62	Ж.	27	Геморрагический васкулит	БШ, МВJ
18.	48	Ж.	12	РА	БШ, ЛПЛ
19.	77	Ж.	13	Геморрагический васкулит, Хронический сиалоаденит	БШ, MZL+МАЛТ-лимфома ОУЖ, ВП шейного лимфатического узла

Примечание. Больные № 1, 14–16, 19 — ПД на фоне РЗ, указана длительность РЗ. Больные № 3–11 — первичные ПД без РЗ, указана длительность ПД. АЦЦП — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду.

ке крови и белка ВJ в моче позволяют предположить наличие ПД (в 95% случаев в нашем исследовании), как первичных, так и на фоне РЗ. Основные методы диагностики, с помощью которых был подтвержден диагноз ПД в нашем исследовании, представлены в табл. 5. Морфологическое и иммуноморфологическое исследование трепанобиоптатов для диагностики ПД (60%) более информативно, чем исследование только миелограмм (40%). КТ костей скелета — более чувствительный метод (65%) для верификации поражения костей при ПД, чем скинтиграфия и рентгенография костей (30%). При наличии увеличенных лимфатических узлов и изолированного поражения костей скелета у

больных с моноклональной секрецией Ig в сыворотке крови и моче необходимо использование инцизионных методов, которые в нашем исследовании оказались наиболее информативными (100%), при отсутствии признаков ПД в трепанобиоптатах.

Обсуждение результатов. Данная статья поднимает проблемы, с которыми сталкиваются ревматологи и онкогематологи при диагностике ПД у больных с РЗ, а также при развитии различных ревматологических проявлений у больных с первичными ПД. Изучению лимфопролиферативных заболеваний у больных с длительным течением РА, СКВ, БШ и КВ посвящены многочисленные исследования. Предполо-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 3. Основные клинико-лабораторные проявления у больных при диагностике ПД

Признак	№ больного																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Конъюнктивит	+											+			+	+	+	+	
Ксеростомия	+	+										+	+	+		+	+	+	+
Рецидивирующие паротиты	+	+																	+
Увеличение ОУЖ		+		х								+	+		+	+			+
Артриты/артралгии	+	+			+		+	+	+	+	+	+	+	+	+				+
Утренняя скованность					+			+				+	+						
Контрактуры кистей					+			+											
Боли:																			
в костях						+	+	+	+		+		+	+	+				
в ребрах						+								+					
в позвоночнике						+	+		+					+	+				
Уплотнение мышц				+	+														
Феномен Рейно								+											
Рецидивирующая пурпура	+	+	+					+		+								+	+
Язвы голеней								+		+									+
Гангрена пальцев стоп								+		+									
Патологическая утомляемость				+		+			+		+	+							+
Значительная потеря массы тела				+		+			+										
Лихорадка		+						+										+	+
Лимфаденопатия		+																+	+
Гепатомегалия	+	+	+		+	+	+			+	+								+
Спленомегалия		+	+																+
Плеврит				+															+
Перикардит	+																		+
Кровотечения	+	+																	
Отеки голеней			+	+	+			+	+					+					
Полинейропатия										+					+				+
Нефротический синдром			+					+						+					
Протеинурия >0,2 г/сут	+			+	+		+	+	+	+		+	+	+		+	+	+	
ХПН						+		+	+			+		+		+	+		
Нб <120 г/л	+					+		+	+		+	+	+	+	+		+	+	+
Тромбоцитопения <150 тыс.		+	+										+					+	
СРБ >5,0 мг/л	+					+	+	+		+		+	+	+	+	+	+	+	+
СОЭ >20 мм/ч	+					+		+	+		+	+	+	+	+		+	+	+

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Признак	№ больного																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Гипервязкий синдром	+																		+

Примечание. Больные № 3—11 — первичные ПД без РЗ. «+» — положительный результат исследования. «х» — увеличение подчелюстных желез. ХПН — хроническая почечная недостаточность.

жение, что лимфоидные опухоли при РЗ развиваются на фоне длительной цитотоксической терапии, маловероятно. Повышенную частоту развития неходжкинских лимфом при РА, БШ наблюдали и до использования в терапии этих заболеваний цитотоксических препаратов; кроме того, лимфоидные опухоли часто встречаются у больных РА [21] и БШ [22, 23], не получавших такого лечения. Как и в ранее проведенном исследовании [16], мы не выявили связи между приемом цитотоксических препаратов и развитием ПД у наших пациентов. До диагностики ПД 9 больных с РЗ не получали цитотоксические препараты (больные № 1, 3, 4, 8, 9, 11, 14, 15, 18 находились только на минимальных дозах глюкокортикоидов) и лишь 1 больному (№ 19) ранее провели курс интенсивной терапии циклофосфаном в связи с генерализованной MZL на фоне БШ, поэтому связать развитие ПД с приемом цитотоксиков не представляется возможным. Объяснить повышенную частоту лимфоидных неоплазий при аутоиммунных заболеваниях позволяет предположение, что инфекции, обусловленные вирусом Эпштейна—Барр или гепатита С, участвующие в развитии некоторых неходжкинских лимфом, активируются иммуносупрессивным лечением или самим РЗ. Однако исследования последних лет показали низкую частоту обнаружения вирусов Эпштейна—Барр и гепатита С у больных с различными РЗ и неходжкинскими лимфомами [16, 24]. Интересно, что у больных с БШ с криоглобулинемией [16] и эссенциальным КВ, не связанным с вирусом гепатита С, неходжкинские лимфомы развиваются чаще, чем при криоглобулинемии, ассоциированной с вирусом гепатита С [17]. Длительная антигенная стимуляция при аутоиммунных заболеваниях, близкие патогенетические механизмы развития РЗ и лимфопролиферативных заболеваний имеют большее значение для возникновения злокачественной лимфопролиферации при аутоиммунных заболеваниях. Многократное превышение частоты развития неходжкинских лимфом у больных с РЗ с высокой иммунологической активностью [23, 25], а также одновременное развитие обоих заболеваний [23] подтверждают эту гипотезу. Как и в ранее опубликованных статьях о развитии лимфом при БШ [16, 22, 23], так и в настоящем исследовании мы столкнулись с несколькими случаями одномоментного развития РЗ и ПД (№ 2, 12, 13). Симптомы РЗ при ПД могут быть неотличимы от дебюта РЗ. Мы описали 9 больных ПД, у которых в дебюте заболевания имелись поражение суставно-мышечной системы и сосудистые нарушения, свойственные РЗ. Артралгии, артрит мелких суставов кистей, боли в костях, позвоночнике, ребрах, мышечная слабость были основными проявлениями поражения суставно-мышечной системы у больных как первичными ПД, так и с РЗ при диагностике развившихся ПД. Как и в случаях, описанных U. Kiltz и соавт. [12], когда артрит и спондилоартрит наблюдались в дебюте неходжкинских лимфом (2 случая) и болезни Ходжкина (1), классический серонегативный артрит мелких суставов кистей (№ 5, 8) и коленных суставов (№ 10) был первым клиническим проявлением миеломы в нашем исследовании. Ар-

трыты могут появляться за несколько месяцев до развития острой лейкемии у 5,8% больных [26], тогда как у больных с неходжкинскими лимфомами в 7—25% случаях наблюдаются мышечно-суставные симптомы [13], однако большинство из них являются следствием метастазов или опухолевого поражения костей. Деструктивные процессы в плоских костях, позвоночнике, своде черепа, проксимальных отделах трубчатых костей (плечо, бедро) наблюдались у большинства наших пациентов, за исключением больной ПА (№ 4) и 2 больных с внекостными СП (№ 18, 19). ПА с парапротеинемией проявлялся классической органомегалией, а отсутствие плазматизации костного мозга и типичных поражений костей скелета позволило исключить амилоидоз при ММ. Клиническим проявлением ПА в нашем случае было тяжелое поражение желудочно-кишечного тракта, что является редкостью в отличие от поражения почек и сердца при этом заболевании [27]. Очень редкий дебют ПД с язвенно-некротического васкулита с развитием язв голеней и гангрены пальцев стоп мы наблюдали в 2 случаях первичных ПД (№ 8, 10) и подробно описали [4]. Следует отметить, что если больные с I типом криоглобулинемии (№ 8) описывались ранее, то развитие язвенно-некротического васкулита без криоглобулинемии (№ 10) в дебюте ПД является казуистикой [13]. Анемия, тромбоцитопения и спленомегалия могут быть первыми клиническими проявлениями как РЗ, так и лимфопролиферативных заболеваний [28]. Иммунохимическое исследование и отсутствие лабораторных признаков РЗ позволили диагностировать первичную МВ у 1 больной (№ 3), хотя диагностика и нозологическая самостоятельность этого типа лимфопролиферативного заболевания остаются нерешенной проблемой в онкогематологии [20, 29]. Только отсутствие лабораторных маркеров аутоиммунного заболевания при первичных ПД отличало их от ПД на фоне РЗ.

В противоположность иммунохимическим исследованиям, проводимым в онкогематологической практике, где преобладают пациенты с моноклональной секрецией Ig неуточненного происхождения [1, 2, 7, 8, 20], в нашем исследовании обнаружение >10 г/л Mlg в крови или белка VJ в моче у больных с РЗ позволило в 90% случаев диагностировать различные варианты ПД. Только у 1 больной с развившейся БШ с гипергаммаглобулинемической пурпурой после лечения болезни Ходжкина и постепенным нарастанием в течение 10 лет уровня моноклонального IgAk до 20 г/л не удается диагностировать злокачественную лимфопролиферацию. Больная наблюдается с моноклональной секрецией Ig неуточненного происхождения (она не включена в исследование из-за отсутствия доказательств наличия ПД).

Биопсия увеличенных лимфатических узлов, наличие гипервязкого синдрома позволили диагностировать ПД во всех случаях, тогда как симптомы В-клеточной интоксикации, спленомегалия и боли в костях являлись косвенными клиническими проявлениями, позволяющими предположить развитие ПД. По аналогии с больными первичными ПД 90% больных с РЗ и ПД имели Mlg в крови или белок VJ

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 4. Основные иммунологические и иммунохимические нарушения у больных при установлении диагноза ПД

№ боль-ного	РФ>15 МЕ/мл/АЩП>17 Ед/мл	АНФ Her2 >1/160	Ro/La>25 Ед/мл	Криоглобулины	Общий белок (65–85 г/л)	γ-глобулины >20%	IgG (95–235 МЕ/мл)	IgA (55–250 МЕ/мл)	IgM (60–405 МЕ/мл)	Mlg, ВЖ, г/л
1.	100/—	640	>200/>200	4+	120	48	N	N	3827	Мк — 31,0, ВЛ — 0,27
2.	360/—	2560	>192/>200	4+	N	N	N	N	1620	Мк — 15,0
3.	—/—	—	—	—	N	N	58	31	1940	Мл — 8,9
4.	—/—	—	—	—	50	5,3	34	N	45	Ал — следы, ВЛ — 1,9
5.	—/—	—	—	—	N	24	268	N	N	ВЛ — следы, ВЛ — 1,0
6.	—/—	—	—	—	90,0	33	N	1090	32	Ал — 27,0, ВЛ — 0,06
7.	—/—	—	—	—	N	N	N	N	35	ВЖ — следы, ВЖ — 0,22
8.	43/—	—	—	4+	48	N	N	N	N	СЛ — 2,4, ВЛ — 1,3+ВЖ — следы
9.	—/—	—	—	—	N	2,4	19	1622	17	Ак — 25,0, ВЖ — 0,5
10.	—/—	—	—	3+	N	26	299	N	32	Ск — 15,0, ВЖ — 0,5
11.	—/—	—	—	—	N	22	83	823	N	Ак — 15,0, Ск — 5,3
12.	60/500	640	Ro — 120	—	N	34	337	53	51	Ск — 25,0, Ск в моче
13.	178/200	640	Ro>200	—	104	38	35	990	N	Ак — 26,0, ВЖ — 0,3
14.	41/500	160	—	—	N	55	538	54	38	СЛ — 44,0, ВЛ — 3,9
15.	—/—	640	>200/120	—	N	36	N	1081	43	Ак — 15,0, Ск — 7,0
16.	80/—	320	>200/>200	—	N	21	N	N	61	Ск — 12,0, ВЖ — 0,21
17.	120/—	640	>200/>200	4+	N	44	360	N	69	ВЖ — 0,3
18.	34/—	320	165/50	—	120	4,8	20	1280	132	Ак — 72,0 Ак+ВЖ — 0,3
19.	30 —	320	140/>200	—	N	N	83	N	N	—

Примечание. Больные № 3–11 — первичные ПД без РЗ. «←» отрицательный результат исследований, N — нормальные значения. АНФ — антинуклеарный фактор.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 5. Диагностические исследования, позволившие подтвердить диагноз первичных ПД или ПД на фоне РЗ

Исследования	№ больного																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Миелограмма	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-
Трепанобиопсия	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-
Морфология костного мозга	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-
Иммуноморфология костного мозга	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-
Биопсия лимфатических узлов		+																+	+
Биопсия ОУЖ		-										+	+			+			+
Биопсия костей		-				+		+								+			
Сцинтиграфия: лимфатических узлов	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+
ОУЖ	-	-	-	-	-	+	+	-					+	+		+			+
костей скелета	-												+	-		-			-
Рентгенография костей скелета	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-
КТ костей скелета	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Иммунохимия: крови	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-
мочи	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	+	+	-

Примечание. Больные № 3—11 — первичные ПД без РЗ. «-» — отрицательный результат, «+» — положительный результат, в остальных случаях исследование не проводили.

в моче. Только у 1 больной (№ 19) с экстрамедуллярной плазмцитомой, описанной нами ранее [3], моноклональный IgAk синтезировался в ткани лимфатического узла, но не выявлялся в сыворотке крови и моче. Наше исследование позволяет предположить, что при наличии MIgA или G >10 г/л, биклональной секреции Ig или белка VJ в 90% случаях будут диагностироваться различные варианты ПД, как первичные ПД, так и на фоне РЗ, тогда как высокие уровни MIgM позволяют выявить МВ или ЛПЛ. Проводимая в настоящее время оценка частоты развития лимфом по национальным регистрам выявляет только высокую распространенность диффузных В-крупноклеточных лимфом при РА, СКВ и демонстрирует отсутствие их взаимосвязи с ПД [9—11]. Наши совместные с онкогематологами проспективные исследования больных с РЗ показывают, что ПД занимают 2-е место по частоте выявления, уступая только лимфомам маргинальной зоны лимфатических узлов [30]. Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи у больных с нетипичными клинико-лабораторными проявлениями РЗ позволит улучшить диагностику ПД в ревматологической и онкогематологической практике.

Заключение

1. Иммунохимическое исследование сыворотки крови и мочи необходимо проводить всем больным с клинико-лабораторными проявлениями артрита, спондилоартрита, язвенно-некротического васкулита, интенсивного болевого синдрома в костях, анемией, тромбоцитопенией и ускорением СОЭ при отсутствии иммунологических маркеров аутоиммунного заболевания.

2. Увеличение лимфатических узлов, появление гипервязкого синдрома, симптомов В-клеточной интоксикации, интенсивных болей в костях у больных с РЗ позволяют предположить развитие ПД.

3. Наличие MIg в крови >10 г/л, биклональной секреции Ig и обнаружение белка VJ в моче являются абсолютными показаниями для тщательного онкогематологического обследования с использованием всех инцизионных методов для верификации диагноза.

4. Больные БШ и РА в сочетании с СШ нуждаются в ежегодном иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови и мочи, так как имеют наиболее высокий риск развития ПД среди больных с РЗ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Osterland C. Monoclonal gammopathies — their identification and biological significance Clinica Chimica Acta 1989;180:1—22.
 2. Kyle R., Rajkumar S. Monoclonal gammopathies of undetermined significance Best Pract Res Clin Haematol 2005;18:689—707.
 3. Городецкий В.Р., Пробатова Н.А., Васильев В.И. и др. Первичная плазмцитомма лимфатических узлов. Гематол и трансфузиол 2006;51(5):3—8.
 4. Васильев В.И., Городецкий В.Р., Седышев С.Х. и др. Клинические проявления васкулита в дебюте множественной миеломы. Науч-практ ревматол 2010;1:81—7.
 5. Brouet J.C., Clauvel J.P., Danon F. et al.

- Biologic and clinical significance of cryoglobulins. Review. A report of 86 cases Amer J Med 1974;57:775—87.
6. Naschitz J.E. Rheumatic syndromes: clues to occult neoplasia. Curr Opin Rheumatol 2001;13:62—6.
7. Blade J., Kyle R.A. Monoclonal gammopathies of undertermined significance. Myeloma. Biology and management. Ed. Malpas J.S., Bersagel D.E., Kyle R.A., Anderson K.S. Oxford medical publications, 1998;514—41.
8. Rajkumar S.V., Kyle R.A. eds. Treatment of Multiple Myeloma and Related Disorders. Cambridge University Press, 2009;1—195.
9. Smedby K.E., Baecklund E., Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. Review. Cancer Epidem Biomarkers Prev 2006;15(11):2069—77.
10. Zintzaras E., Voulgarelis M., Moutsopoulos H.M. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases. A meta-analysis. Arch Intern Med 2005;165(14):2337—44.
11. Askling J., Bongartz T. Malignancy and biologic therapy in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol 2008;20:334—9.
12. Kiltz U., Brandt J., Zochling J. et al. Rheumatic manifestations of lymphoproliferative disorders. Clin Exp Rheumatol 2007;25:35—9.
13. Vital E.M., Emery P. Rheumatological manifestations of malignant haematological conditions. Reports on the rheumatic diseases series 5. Topical Reviews 2007;11:1—8.
14. Manganelli P., Fietta P., Quaini F. Hematologic manifestations of primary Sjogren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 2006;24:438—48.
15. Leandro M.J., Isenberg D.A. Rheumatic diseases and malignancy — is there an association? Scand J Rheumatol 2001;30:185—8.
16. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицин Н.Н. и др. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шёгрена. Онкогематол 2007;3:16—27.
17. Saadoun D., Sellam J., Ghillani-Dalbin P. et al. Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus — related mixed cryoglobulinemia. Arch Intern Med 2006;166(23):2101—8.
18. Kurzrock R., Cohen P.R. Vasculitis and cancer. Clin Dermatol 1993;11(1):175—87.
19. Национальное руководство по ревматологии. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2008; 714 с.
20. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Множественная миелома. Руководство по гематологии. Т 2. Под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2003;151—73.
21. Symmons D.P., Ahern M., Bacon P.A. et al. Lymphoproliferative malignancy in rheumatoid arthritis: a study of 20 cases. Ann Rheum Dis 1984;43(2):132—5.
22. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Варламова Е.Ю. и др. Прогностическое значение смешанной моноклональной криоглобулинемии при болезни Шёгрена Тер арх 2004;8:61—8.
23. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Тупицин Н.Н. и др. МАЛТ-лимфомы при болезни Шёгрена Тер арх 2006;1:45—52.
24. Kojima M., Itoh H., Shimizu K. et al. Malignant lymphoma in patients with systemic rheumatic disease (rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, and dermatomyositis): a clinicopathologic study of 24 Japanese cases. Int Surg Pathol 2006;14(1):43—8.
25. Городецкий В.Р. Иммуноглобулинсекретирующие лимфомы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000; 22 с.
26. Cur H., Koren V., Ehrenfeld M. et al. Rheumatic manifestation preceding adult acute leukaemia: characteristics and implication in course and prognosis. Acta Haematol 1999;101(1):1—6.
27. Dispenzieri A., Merlini G., Comenzo R.L. Amyloidosis: 2008 BMT Tandem Meetings. Biology of blood and marrow transplantation 2008;14:6—11.
28. Городецкий В.Р., Пробатова Н.А., Логвиненко О.А. и др. Трудности диагностики лимфоидных неоплазий у больных ревматоидным артритом. Науч-практич ревматол 2009;3:94—100.
29. Варламова Е.Ю. Иммунохимическая диагностика парапротеинемий. Клиническая онкогематология. Под ред. М.А. Волковой. М.: Медицина, 2001;411—9.
30. Vasilyev V.I., Mitricov B.V., Kokosadze N.V. et al. B-cell neoplasms in primary Sjogren's syndrome. Abstract book. 10th International symposium on Sjogren's syndrome. 2009; 125.

Качество жизни пожилых пациентов с остеоартрозом в сочетании с остеопеническим синдромом

Н.В. Шатрова, Т.А. Раскина

Кемеровская государственная медицинская академия

Цель исследования — изучить влияние снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) на показатели качества жизни (КЖ) больных старше 65 лет с различными клиническими формами остеоартроза (ОА).

Материал и методы. Обследованы 155 больных старше 65 лет с диагнозом ОА, соответствующим критериям R. Altman (1996). У всех больных оценивали антропометрические показатели, длительность заболевания, степень функциональной недостаточности, проводили рентгенологическое исследование суставов, денситометрию. По результатам денситометрии пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 115 больных с остеопеническим синдромом, контрольную — 40 обследованных с нормальной МПКТ. В каждой из групп выделены больные с основными клиническими формами ОА (по наиболее пораженному суставу): гонартроз, олигоартроз, полиостеоартроз. Для оценки показателей КЖ использовали общий (SF-36) и специальный (индекс WOMAC) опросники. **Результаты исследования.** По результатам опросника SF-36 снижение МПКТ у больных ОА ухудшает все показатели КЖ, особенно это касается психологического компонента здоровья. Увеличение числа пораженных суставов характеризуется ухудшением КЖ. Наличие у пожилых пациентов с ОА остеопенического синдрома достоверно снижает КЖ по шкалам индекса WOMAC, характеризующим выраженность болевого синдрома в суставах и функциональную способность пациентов, при этом зависимости от клинических форм ОА не прослежено.

Ключевые слова: минеральная плотность костной ткани, остеоартроз, остеопороз, пожилой возраст, качество жизни.

Контакты: Наталья Викторовна Шатрова mitnatalia@bk.ru