

- induce cyclooxygenase-2 in human monocytes. *Blood* 1998;91:1769–76.
107. Bouchard L., de Medicis R., Lussier A. et al. Inflammatory microcrystals alter the functional phenotype of human osteoblast-like cells in vitro: synergism with IL-1 to overexpress cyclooxygenase-2. *J Immunol* 2002;168:5310–7.
108. Di Giovine F.S., Malawista S.E., Nuki G., Duff G.W. Interleukin 1 (IL 1) as a mediator of crystal arthritis. Stimulation of T cell and synovial fibroblast mitogenesis by urate crystal-induced IL 1. *J Immunol* 1987;138:3213–8.
109. Di Giovine F.S., Malawista S.E., Thornton E., Duff G.W. Urate crystals stimulate production of tumor necrosis factor alpha from human blood monocytes and synovial cells. *J Clin Invest* 1991;87:1375–81.
110. Matsukawa A., Yoshimura T., Maeda T. et al. Analysis of the cytokine network among tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta, interleukin-8, and interleukin-1 receptor antagonist in monosodium urate crystal-induced rabbit arthritis. *Lab Invest* 1998;78:559–69.
111. Seegmiller J.E., Howell R.R., Malawista S.E. The inflammatory reaction to sodium urate. *JAMA* 1962;180:469–75.
112. McCarty D.J. The inflammatory reaction to microcrystalline sodium urate. *Arthr Rheum* 1965;8:726–35.
113. Насонов Е.Л., Насонова В.А., Барскова В.Г. Механизмы развития подагрического воспаления. *Тер арх* 2006;6:77–84.
114. Malawista S.E., Duff G.W., Atkins E. et al. Crystal-induced endogenous pyrogen production. A further look at gouty inflammation. *Arthr Rheum* 1985;28:1039–46.
115. Martinon F., Petrilli V., Mayor A. et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440:237–41.
116. Pope R.M., Tschopp J. The role of interleukin-1 and the inflammasome in gout: implications for therapy. *Arthr Rheum* 2007;56:3183–8.
117. Martinon F., Tschopp J. Inflammatory caspases: linking an intracellular innate immune system to autoinflammatory diseases. *Cell* 2004;117:561–74.
118. Cronstein R.N., Terkeltaub R. The inflammatory process of gout and its treatment. *Arthr Res Ther* 2006;8(Suppl. 1):S3.
119. Edwards N.L. Treatment-failure gout: A moving target. *Arthr Rheum* 2008;58:2587–90.
120. So A., De Smedt T., Revaz S., Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthr Res Ther* 2007;9:R28.
121. Announ N., Palmer G., Guerne P.A., Gabay C. Anakinra is a possible alternative in the treatment and prevention of acute attacks of pseudogout in end-stage renal failure. *Joint Bone Spine* 2009;76:424–6.
122. Terkeltaub R., Sundry J.S., Schumacher H.R. et al. The interleukin 1 inhibitor rilonacept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebo-controlled, monosequence crossover, non-randomised, single-blind pilot study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1613–7.
123. So A., De Meulemeester M., Pikhak A. et al. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: Results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. *Arthr Rheum* 2010;62:3064–76.
124. Schlesinger N. Efficacy of canakinumab (ACZ885) in the prevention of flares in gout patients initiating allopurinol therapy. *EULAR 2010, Abstract OP0198.*
125. Church L.D., McDermott M.F. Canakinumab, a fully human mAb against IL-1 β for the potential treatment of inflammatory disorders. *Curr Opin Mol Ther* 2009;11:81–9.
126. Picco P., Brisca G., Traverso F. et al. Successful treatment of idiopathic recurrent pericarditis in children with interleukin-1 β receptor antagonist (anakinra): an unrecognized autoinflammatory disease? *Arthr Rheum* 2009;60:264–8.
127. Larsen C.M., Faulenbach M., Vaag A. et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *New Engl J Med* 2007;356:1517–26.
128. Lust J.A., Lacy M.Q., Zeldenrust S.R. et al. Induction of a chronic disease state in patients with smoldering or indolent multiple myeloma by targeting interleukin 1 β -induced interleukin 6 production and the myeloma proliferative component. *Mayo Clin Proc* 2009;84:114–22.
129. Merhi-Soussi F., Kwak B.R., Magne D. et al. Interleukin-1 plays a major role in vascular inflammation and atherosclerosis in male apolipoprotein e-knockout mice. *Cardiovasc Res* 2005;66:583–93.

Поступила 10.02.2011

О.А. Логвиненко, В.И. Васильев

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

НЕХОДЖКИНСКИЕ ЛИМФОМЫ ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Контакты: Оксана Алексеевна Логвиненко oksanalogw@hotmail.ru

Contact: Oksana Alekseyevna Logvinenko oksanalogw@hotmail.ru

1. Патогенетическая взаимосвязь аутоиммунных нарушений и В-клеточных лимфом

Неходжкинские лимфомы (НХЛ), представляющие собой гетерогенную группу опухолей из лимфоидной ткани, наиболее часто (>90%) имеют В-клеточное происхождение. Возможно, этот факт обусловлен особенностями В-клеточного иммунного ответа. Так, необходимое поразительное разнообразие иммуноглобулинов (Ig) по специфичности центров связывания с антигеном обеспечивается различными механизмами, включающими соматический мутагенез, генную конверсию, рекомбинацию ряда генных сегментов, образующих полный V-ген (вариативной области молекулы Ig).

В норме встреча В-клеток с антигеном и последующая В-клеточная активация, пролиферация и дифференциация происходят в лимфоидных фолликулах вторичных лимфоидных органов (лимфатические узлы, селезенка, MALT – лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками). Формируются герминальные центры (ГЦ) – организованные структуры, состоящие из пролиферирующих В-лимфоцитов, центроцитов и центробластов, фолликулярных дендритных клеток, небольшого количества макрофагов и CD4+ Т-клеток. Именно в ГЦ происходит соматическое гипермутирование генов вариативной области Ig-рецепторов, в результате которой часть клеток подвергается апоптозу, а выживает по-

пуляция В-клеток, обладающих высокоаффинными рецепторами к чужеродному антигену (селекция антигеном), клональная пролиферация В-клеток, переключение классов Ig в результате рекомбинации генов. Таким образом, в процессе Т-зависимого иммунного ответа происходит формирование В-клеток памяти и плазматических клеток [1].

Однако, как и в любой системе, в работе механизмов создания структурного разнообразия Ig существует риск нарушений. Кроме того, в процессе ГЦ-реакций могут встречаться или становиться явными аномальные транслокации и/или мутации не-Ig регуляторных генов, приводя к дизрегуляции клеточного цикла и/или ингибированию апоптоза [2, 3]. Следовательно, ГЦ могут представлять собой место потенциальной злокачественной В-клеточной трансформации.

В-клеточная гиперактивность, характерная для хронического воспалительного аутоиммунного процесса, представляет собой фактор риска для развития лимфом, происходящих из В-клеток. В-лимфоцитарные нарушения при ревматических заболеваниях, таких как болезнь Шегрена (БШ), ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), криоглобулинемический васкулит, в том числе ассоциированный с HCV-инфекцией, клинически проявляются гипергаммаглобулинемией, продукцией аутоантител, циркуляцией иммунных комплексов, нарушением соотношений В-клеточных субпопуляций, доброкачественной лимфолифферацией и, наконец, повышенной частотой развития В-клеточных лимфом по сравнению с общей популяцией.

Для БШ характерна особая предрасположенность к развитию злокачественных опухолей, происходящих из лимфоидной ткани. Аутоиммунный сиалоаденит, присущий БШ, проходит стадии фокальных перидуктальных лимфоидных инфильтратов, плотной лимфоцитарной инфильтрации с образованием лимфоэпителиальных поражений и организацией лимфоидных фолликулов с формированием ГЦ, подобных тем, которые присутствуют в лимфоидных органах. Таким образом, в слюнных железах появляется MALT, где может происходить злокачественная трансформация [4, 5].

Интересно, что на ранних стадиях БШ в лимфоидном инфильтрате слюнных желез преобладают CD4⁺(CD45RO⁺) Т-клетки, а В-клеточный компонент составляет лишь около 20% [6–8]. БШ сопровождается нарушением апоптоза эпителиальных клеток слюнных желез, которые могут способствовать клеточной адгезии, выполнять функцию антиген-презентирующих клеток, ко-стимулировать CD4⁺ Т-клетки [9]. Активированные эпителиальные клетки экспрессируют CD40 (молекулу, ассоциированную с В-клеточной активацией), В-клеточный активирующий фактор (BAFF), а также В-клеточные привлекающие хемокины CXCL13 и CXCL12 [10–14]. Провоспалительные цитокины: γ -интерферон (ИНФ γ), интерлейкин (ИЛ) 1 β , фактор некроза опухоли α (ФНО α), продуцируемые CD4⁺ Т-клетками и дендритными клетками, активируют эпителиальные клетки слюнных желез, замыкая тем самым положительную обратную связь [15]. Кроме того, CD4⁺ и дендритные клетки продуцируют BAFF и APRIL (лиганд, индуцирующий пролиферацию) [15, 16]. Таким образом, взаимодействие лимфоцитов, эпителиальных и дендритных клеток приводит к прогрессированию заболевания и формированию самоумножающейся структуры.

Изменение лимфоидной организации в слюнных железах ассоциировано с возрастающим количеством В-клеток, особенно при образовании ГЦ-подобных структур [12–14, 17–20]. В ГЦ при БШ происходит селекция и клональная экспансия высокоаффинных аутореактивных В-клеток, а также их дифференциация в В-клетки памяти. Хемокины и их рецепторы CXCL13 (BCA 1) – CXCR5 и CXCL12 (SDF 1) – CXCR4 участвуют в привлечении В-клеток и формировании организованных лимфоидных фолликулов [12–14, 18, 21].

При РА в синовиальной оболочке пораженных суставов инфильтрирующие лимфоидные клетки могут организовываться в структуры, гистологически напоминающие ГЦ нормальных лимфоидных органов [22, 23]. Так, у 10–30% пациентов с РА определяются синовиальные ГЦ, в образование которых также вовлечены хемокины CXCL12 и CXCL13 [24–29].

Существенную роль в выживании и созревании В-клеток играет BAFF, повышение которого отмечается при БШ, РА, СКВ [23, 30–34]. Так, повышенный сывороточный уровень BAFF имели 36% пациентов с БШ, 23% – с СКВ, 19% – с РА. Средняя величина BAFF была выше при БШ, чем при СКВ или РА [11, 35, 36]. Локальная экспрессия BAFF в слюнных железах эпителиальными, Т-клетками, фолликулярными дендритными клетками и макрофагами может индуцировать аккумуляцию В-клеток, обеспечивать подавление апоптоза, связанного с В-клеточным рецептором [35, 37]. В слюнных железах BAFF продуцируется не только эпителиальными и Т-клетками, но и В-лимфоцитами. Экспрессия на В-клетках рецепторов к BAFF (BAFF-receptor, TAC1 – transmembrane activator and calcium modulator ligand interactor, BCMA – B-cell maturation antigen) позволяет, таким образом, осуществлять аутокринный механизм самостимуляции [38].

Избыток BAFF нарушает В-клеточное созревание и толерантность, ведя к появлению аутореактивных клеток маргинальной зоны – CD27⁺ В-клеток памяти, а также усиливает Т-независимую, опосредованную Toll-like-рецептором активацию В-клеток, особенно В-клеток маргинальной зоны [39].

Известно, что у BAFF трансгенных мышей развивается волчаночноподобный синдром, сиалоаденит с В-клеточной инфильтрацией и формированием ГЦ и, наконец, В-клеточная опухоль [35, 40]. Хотя BAFF и не требуется для инициации ГЦ, но играет существенную роль в поддержании ГЦ-реакций и формировании сети фолликулярных дендритных клеток [41, 42]. Показано, что слюнные железы BAFF трансгенных мышей содержат большую субпопуляцию В-клеток с фенотипом, подобным В-клеткам маргинальной зоны [35].

Усиленная продукция BAFF позволяет выживать аутореактивным В-клеткам, ингибируя апоптоз через активацию bcl-2 [43]. При РА и СКВ апоптотическая резистентность также повышена за счет гиперэкспрессии bcl-2 и активации нуклеарного фактора транскрипции (NF- κ B) под действием аномального количества BAFF [44, 45].

Уровень BAFF увеличен и у пациентов с В-клеточными опухолями. BAFF, секретлируемый лимфоцитами В-клетками, может вести к их аутокринной стимуляции [46]. При НХЛ BAFF ослабляет апоптоз, повышая активацию NF- κ B, антиапоптотических протеинов bcl-2 и bcl-xl и уменьшая влияние опухолевого супрессанта p53 и проапоптотического протеина bax [47].

CD27, маркер В-клеток памяти и плазмобластов, дает возможность характеризовать периферические CD27-наивные, CD27+ В-клетки памяти и CD27^{high} плазмобласты/плазматические клетки. Взаимодействие CD27 с его лигандом на Т-клетках, CD70, служит для дифференциации В-клеток в плазматические клетки. Известно, что взаимодействие CD27 и CD70, экспрессированных на В-клетках, может быть достаточным для В-клеточной дифференциации, т. е. В-клетки могут саморегулироваться посредством этого взаимодействия [48].

При БШ иммунофенотипирование периферической крови показало, что имеется нарушение в соотношении В-клеточных субпопуляций: увеличение количества CD27-наивных и уменьшение CD27+ В-клеток памяти, особенно CD27+/IgM+, CD27+/IgD+ и CD27+/CD5+ субпопуляций [49–51]. CD27+ клетки, ко-экспрессирующие CXCR5 и CXCR4, аккумулируются в слюнных железах под влиянием хемокинов CXCL13 и CXCL12 [51, 52]. Известно, что частью пула CD27+ В-клеток памяти являются В-лимфоциты маргинальной зоны [53].

Фенотипический анализ В-клеток больных БШ с лимфомами, который демонстрирует увеличенную частоту CD27+ В-клеток памяти в периферической крови, по сравнению с пациентами с БШ без лимфом, подтверждает существенность значения В-клеточной активации в развитии лимфом [54]. Экспрессия CD27 показана почти при всех типах В-клеточных НХЛ, ассоциированных с БШ. Аутокринной регуляции лимфомных клеток может способствовать ко-экспрессия CD27 и CD70 на опухолевых В-лимфоцитах [55, 56].

В-клетки памяти в слюнных железах имеют определенные реарранжировки генов варибельной области легких цепей Ig V κ A27–J κ 5, V κ A19–J κ 2 и V λ 1C–J λ 2/3, значительно повышенную мутационную частоту и более короткий CDR3 (участок, определяющий комплементарность) по сравнению с В-клетками периферической крови [57, 58]. Таким образом формируется определенный репертуар генов варибельного региона легких цепей Ig В-клеток, аккумулированных в слюнных железах.

Подобно этим исследованиям, более ранние работы, в которых изучалась экспрессия идиотипа В-лимфоцитов слюнных желез, показали, что данные клетки являются отдельными, селективными популяциями. В частности, обнаружены В-клетки с перекрестно-реагирующим идиотипом, ассоциированным с ревматоидным фактором (РФ), 17.109 (кодированным V κ A27/humkv325 геном) для легких и G6, G8 и H1 (кодированными V H 1-69/DP-10 генами) для тяжелых цепей Ig [59, 60].

Лимфомы при БШ возникают в эктопической лимфоидной ткани слюнных желез из В-клеток маргинальной зоны, т. е. классифицируются как экстранодальные лимфомы из клеток маргинальной зоны. Эти НХЛ имеют ту же рестрикцию генов варибельной области тяжелых и легких цепей Ig с отличительными чертами CDR3 [61–63].

Помимо БШ, механизмы лимфопротиперации наиболее изучены при HCV-ассоциированном криоглобулинемическом васкулите. Если в первом случае характер антигенной стимуляции, приводящей к В-клеточной пролиферации, остается невыясненным, то в последнем неопластическая трансформация может быть обусловлена хронической HCV-стимуляцией В-клеток. Так, E2 оболочечный протеин HCV, связываясь с CD81 на поверхности В-лимфоцитов, обеспечивает механизм В-клеточной активации

[64–66]. У HCV-позитивных пациентов гистологическое происхождение большинства НХЛ из В-клеток ГЦ свидетельствует о том, что развитие лимфомы происходит, когда В-лимфоциты пролиферируют в ответ на вирус-ассоциированный антиген [67].

Клональная экспансия В-клеток обнаружена в печени, менее часто – в крови и костном мозге, у пациентов с хронической HCV-инфекцией и криоглобулинемией – даже в отсутствие явной В-клеточной опухоли [68–70], причем моноклональная В-клеточная пролиферация может исчезать, когда антивирусной терапией удается достичь элиминации HCV [71, 72]. Моноклональная В-клеточная популяция обнаружена в биоптатах печени у 10% HCV-позитивных пациентов (для сравнения, при HBV-инфекции – у 0,4%), причем клональность по реарранжировке генных сегментов V-D-J тяжелой цепи Ig (IgH) определена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в 71% случаев [73, 74]. В-клеточный моноклон в периферической крови выявлен у HCV-позитивных пациентов при наличии II типа криоглобулинемии в 48% случаев, без криоглобулинемии – в 16%. Клональные реарранжировки IgH определены у 32% больных в биоптатах печени, включая пациентов с циркулирующей клональной В-клеточной популяцией. 1/4 (4 из 16) пациентов с клональной популяцией в крови и печени в конечном счете был поставлен диагноз лимфомы (двоим – лимфома маргинальной зоны лимфатических узлов и двоим – макроглобулинемия Вальденстрема) [75].

Клональные В-лимфоциты продуцируют полиреактивные антитела IgM-класса с активностью РФ. Этот РФ несет перекрестно-реагирующий идиотип, который кодирован генами варибельных областей V H 1-69 тяжелых и kv325 легких цепей Ig [76, 77]. Этот же V H 1-69/kv325-кодированный идиотип представлен на В-клетках НХЛ, ассоциированных с HCV [67, 78, 79].

Имеются некоторые доказательства, что незлокачественная пролиферация V H 1-69 В-клеток при смешанной моноклональной криоглобулинемии и окончательная трансформация В-лимфоцитов в НХЛ происходит при участии вирусного оболочечного E2 гликопротеина, который связывается с CD81 [78]. Показано, что HCV-индуцированные анти-E2 антитела и В-клеточные клоны у пациентов с HCV-ассоциированной смешанной моноклональной криоглобулинемией и лимфомами имеют одинаковую рестрикцию генов варибельных областей тяжелых и легких цепей Ig – V H 1-69 и V κ A27 [78, 80].

В-клеточная неопластическая трансформация может быть результатом прямого антиапоптотического механизма активированного HCV, учитывая, что HCV-ассоциированные протеины и активная репликация HCV обнаруживаются в биоптатах лимфатических узлов пациентов с В-НХЛ [81–83]. Известно, что вирусный соге-протеин может ингибировать Fas- и ФНО α -опосредованный апоптоз через NF- κ B-активацию, репрессировать p53-транскрипцию [84–87].

При HCV-ассоциированной смешанной моноклональной криоглобулинемии показаны увеличенная частота экспрессии bcl-2 и возрастание этой частоты при развитии В-НХЛ [88–90]. Так, у 71–86% HCV-инфицированных пациентов со смешанной криоглобулинемией имеется сверхэкспрессия антиапоптотического bcl-2 в тесной ассоциации с t(14; 18)-транслокацией [88, 89, 91, 92].

Около 40% пациентов со смешанной криоглобулинемией имеют повышенный уровень сывороточного ВАФФ (37% HCV-позитивные и 42% HCV-негативные), причем величина ВАФФ выше при смешанной моноклональной, чем при поликлональной криоглобулинемии [93, 94]. До 30% пациентов с хронической HCV-инфекцией без криоглобулинемии также имеют повышение ВАФФ, но уровень значительно ниже, чем при наличии криоглобулинемии [93]. При HCV-ассоциированной криоглобулинемии сывороточный уровень ВАФФ выше у пациентов с васкулитом или ассоциированной лимфомой, чем у пациентов с бессимптомной криоглобулинемией [94, 95]. Так, высокий уровень ВАФФ отмечался в 4,6 раза (95% ДИ 1,1–18,9) чаще у пациентов с криоглобулинемией и НХЛ, чем у пациентов без лимфом [93].

ВАФФ, обычно экспрессируемый в лимфоидной ткани, у пациентов с криоглобулинемическим васкулитом может продуцироваться в печени и коже [96]. Продукция ВАФФ у этих пациентов перекрывает сигналы гибели, запущенные аутоантигенами, связанными с В-клеточным рецептором, и позволяет этим аутореактивным В-клеткам выживать [89]. ВАФФ, синтезированный в печени при HCV-ассоциированном криоглобулинемическом васкулите, обеспечивает В-клеточную активацию в лимфатических узлах, В-клеточное созревание в селезенке и плазматическую аккумуляцию в костном мозге [97].

Таким образом, при аутоиммунных заболеваниях с В-клеточной гиперактивностью аномальная стимуляция В-лимфоцитов и поврежденный цензорский механизм увеличивают частоту злокачественной лимфопротиперации. Трансформации способствуют: персистенция (ауто)антигена, избыток ВАФФ, присущие тканевые специфические факторы, нарушение Т-клеточного контроля, хромосомные транслокации, мутации не-Ig генов, дисрегуляция клеточного цикла и угнетение апоптоза, ингибирование опухолевых супрессоров [98].

Развитие лимфомы зависит от подлежащей биологии существующей ткани, локальных стимулов и контрольных механизмов. Так, лимфомы из клеток маргинальной зоны возникают в эктопических лимфоидных фолликулах хронического воспаления, такого как БШ или инфекция (HCV, *Helicobacter pylori*) [99]. Известно, что у пациентов с РА также образуются ГЦ-подобные структуры, однако это не приводит к лимфомагенезу в синови, что указывает на разницу в подлежащей ткани, эктопических лимфоидных образованиях и локальных стимулах. При активном и длительно существующем РА синовит может сопровождаться аномальной активацией и пролиферацией В-клеток (с учетом избытка ВАФФ и нарушения Т-клеточной функции), что повышает риск для генетических aberrаций и неконтролируемой экспансии В-лимфоцитов, а также риск развития В-клеточных крупноклеточных лимфом в других тканях, т. е. в другом микроокружении [98].

В совокупности процессов, определяющих развитие злокачественной В-клеточной лимфопротиперации при БШ и HCV-ассоциированном криоглобулинемическом васкулите, имеется определенное сходство: похожие рестрикции генов тяжелых и легких цепей вариабельных областей Ig (VH1-69 и VLkv325), ограниченная длина CDR3 Ig, наличие РФ с перекрестно-реагирующим идиотипом, встречаемость смешанной криоглобулинемии с моноклональным РФ (аномальная стимуля-

ция РФ-экспрессирующих В-клеток), наличие В-клеточной моноклональности в костном мозге, периферической крови и тканях, избыток ВАФФ, преобладание в тканях CD27+ В-клеток маргинальной зоны и нарастание уровня этих клеток в крови при развитии лимфом, наличие общих механизмов избегания апоптоза: p53, bcl-2, Fas, ФНО α , NF- κ B, t(14; 18). В итоге, лимфомы как при БШ, так и при HCV-инфекции развиваются в ГЦ экстранодального происхождения из В-клеток маргинальной зоны [93, 100–102].

II. Риск лимфом при ревматических заболеваниях

Взаимосвязь между аутоиммунными заболеваниями, такими как БШ, СКВ, РА и криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с HCV-инфекцией, и повышенной частотой развития В-клеточных лимфоидных опухолей установлена многочисленными исследованиями. Дизайн опубликованных исследований различается. В когортных оценивается риск развития лимфом в группе пациентов с аутоиммунным заболеванием (часто по госпитальным регистрам) по отношению к риску лимфом в общей популяции (по популяционным опухолевым регистрам). Исследования дизайна «случай–контроль» сравнивают группу пациентов с лимфомами («случай») с группой пациентов без лимфом («контроль»), чтобы определить, насколько чаще встречается какое-либо аутоиммунное заболевание в «случае», чем в «контроле». Вычисляется отношение шансов НХЛ в группе с аутоиммунным заболеванием к шансам НХЛ в группе без такового.

В метаанализе 20 когортных исследований (6 – с СКВ, 9 – с РА и 5 – с БШ) представлена увеличенная вероятность развития лимфом при этих заболеваниях по сравнению с общей популяцией. Наиболее высокий риск НХЛ отмечен при БШ – 18,8 (95% ДИ 9,5–37,3), средний – при СКВ – 7,4 (95% ДИ 3,3–17) и более низкий – при РА – 3,9 (95% ДИ (2,5–5,9) [103].

При БШ риск развития лимфом превышает общепопуляционный в 6–44 раза (см. таблицу) [104–111]. В одном из немногочисленных исследований дизайна «случай–контроль» (1321 случай НХЛ) вероятность развития НХЛ при БШ была увеличена до 13 раз [111]. В крупном проспективном когортном исследовании из 507 больных БШ, в котором установлен 15,6-кратный риск НХЛ, отмечена связь величины риска с длительностью БШ [110].

Хотя изначально был представлен одинаковый относительный риск развития злокачественных лимфом при БШ (44,4) и при синдроме Шегрена в сочетании с РА (42,9) [106], последующие сообщения касались в основном НХЛ, осложняющих именно БШ [112–117]. В исследовании М. Каурри и соавт., в которое были включены 676 больных БШ и 709 пациентов с синдромом Шегрена, риск лимфом оказался выше при БШ – 8,7 (95% ДИ 4,3–15), чем при синдроме Шегрена – 4,5 (95% ДИ 1,5–11) [104].

Риск развития НХЛ при СКВ представлен в таблице [105, 118–126]. В крупном американском исследовании дизайна «случай–контроль» и интернациональном многоцентровом когортном исследовании, включающем 9547 пациентов с СКВ из 23 клинических центров Канады, Америки, Северной Европы и Кореи, со средней длительностью наблюдения 8 лет, наблюдалось 4-кратное повышение риска НХЛ по сравнению с общей популяцией. Медиана длительности СКВ до установления диагноза НХЛ была 4 года [111, 119].

Описаны три случая НХЛ (1,4%), два случая хронического лимфолейкоза и одна лимфома из малых лимфоцитов у 218 венгерских пациентов с системной склеродермией за период 13-летнего наблюдения [127]. Известно скандинавское исследование дизайна «случай–контроль», в котором показан двукратный риск лимфом у пациентов со склеродермией, однако этот риск не повышался значительно в течение 4 лет наблюдения [128].

В других публикациях не сообщается об увеличении риска НХЛ. Как в США среди 538 больных системной склеродермией, так и в Австралии в группе из 441 пациента, риск НХЛ в одном и гематологических опухолей в целом – в другом исследовании составил 1,2 (95% ДИ 0,1–4,3) [129, 130]. В крупнейшем многоцентровом исследовании риск лимфом при склеродермии составил 0,7 (95% ДИ 0,2–2,4) [131].

Дерматомиозит и полимиозит считаются паранеопластическими состояниями, так как зачастую диагноз В-клеточной опухоли ставится практически одновременно [132–135]. При дермато- или полимиозите имеются указания на увеличение риска НХЛ в 2–4 раза [133, 136] или отсутствие такового [137]. Однако в крупнейшем из этих исследований (1500 пациентов с миозитом) не было статистически значимого повышения риска после первого года наблюдения [133].

Согласно результатам ряда крупных исследований, пациенты с РА имеют более высокий риск развития лимфом, чем представители общей популяции (см. таблицу) [104, 105, 111, 138–143]. Метаанализ, проведенный A. Smitten и соавт., показал вдвое большую вероятность лимфоидных опухолей при этом заболевании: ОР (относительный риск) 2,1; 95% ДИ 1,8–2,4 [144]. Средняя длительность течения РА до диагностики лимфом составила 15–20 лет [105, 145, 146].

В опубликованном скандинавском исследовании дизайна «случай–контроль», основанном на анализе значительного количества больных с НХЛ (3055 случаев), оценена взаимосвязь с аутоиммунными заболеваниями, проанализированы типы ассоциированных лимфом. Вероятность НХЛ была увеличена при РА в 1,5 раза (95% ДИ 1,1–1,9), при БШ – в 6,1 (95% ДИ 1,4–27), а при СКВ – в 4,6 раза (95% ДИ 1,0–22). У больных с РА риск возрастал по мере увеличения длительности заболевания: с 1,1 (95% ДИ 0,5–2,4) до 1,6 (95% ДИ 1,0–2,5) при продолжительности РА свыше 5 лет. При РА и СКВ преобладали В-клеточные крупноклеточные лимфомы: ОШ (отношение шансов) было увеличено в 1,8 (95% ДИ 1,2–2,6) и в 6,2 (95% ДИ 1,0–37) раза соответственно. А при БШ наиболее существенно была увеличена вероятность возникно-

вения лимфом из клеток маргинальной зоны (ОШ 28; 95% ДИ 4,4–176); преобладали лимфомы экстранодальной (ОШ 13; 95% ДИ 2,5–63), по сравнению с нодальной (ОШ 4,8; 95% ДИ 1,0–24) локализацией. Реже встречались лимфоплазмоцитоидные лимфомы при РА (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,2–5,4), а при БШ – В-клеточные крупноклеточные (ОШ 11; 95% ДИ 2,1–58) [105].

В крупнейшем исследовании 30 000 субъектов из 12 стран Европы, Северной Америки и Австралии продемонстрирована ассоциация аутоиммунных заболеваний с определенными типами лимфом. Так, при БШ в большей степени оказался увеличен риск лимфом маргинальной зоны (ОР 30,6; 95% ДИ 12,3–76,1), преимущественно локализующихся в околоушных слюнных железах (ОР 258; 95% ДИ 78–854) лимфом MALT-типа (ОР 996; 95% ДИ 216–4569). В-клеточные крупноклеточные и фолликулярные лимфомы наблюдались реже (ОР 8,9; 95% ДИ 3,8–20,7 и ОР 3,9; 95% ДИ 1,4–11 соответственно). Риск для нодального поражения составил 5,4 (95% ДИ 2,2–13,7), для экстранодального вне околоушных желез – 5,1 (95% ДИ 1,5–16,8). Отмечено повышение вероятности возникновения лимфом при увеличении длительности БШ – с 2,8 (95% ДИ 0,6–14,2) до 6,4 (95% ДИ 1,4–28,6) раза при давности заболевания менее 5 и более 10 лет соответственно.

Оценка риска неходжкинских лимфом

Автор исследования, год, страна	Тип исследования	Установленный риск ОШ/ОР (95% ДИ)
Болезнь Шегрена		
Kassan, 1978, США	Когортное	44,4 (16,7–118,4)
Valesini, 1997, Италия	»	33,3 (17,3–64)
Theander, 2006, Швеция	»	15,6 (7,8–27,9)
Davidson, 1999, Великобритания	»	14,4 (4,7–44,7)
Petrovaara, 2001, Финляндия	»	13 (2,7–38)
Engels, 2005, США	Случай–контроль	13 (1,7–100)
Kauppi, 1997, Финляндия	Когортное	8,7 (4,3–16)
Smedby, 2006, Дания, Швеция	Случай–контроль	6,1 (1,4–27)
Zintzaras, 2005, многонациональное	Метаанализ	18,8 (9,5–37,3)
Системная красная волчанка		
Petterson, 1992, Финляндия	Когортное	44,4 (11,9–111)
Sweeney, 1995, США	»	10 (0,3–55,7)
Vineis, 2000, Италия	Случай–контроль	8,4 (1,6–45)
Cibere, 2001, Канада	Когортное	7 (1,9–18)
Abu-Shakra, 1996, Канада	»	5,4 (1,1–15,7)
Mellemkjaer, 1997, Дания	»	5,2 (2,2–10,3)
Smedby, 2006, Дания и Швеция	Случай–контроль	4,6 (1–22)
Engels, 2005, США	»	4,2 (1,2–15)
Bernatsky, 2005, многонациональное	Когортное	3,6 (2,6–4,9)
Tarj, 2007, Венгрия	»	3,5 (0,4–12,5)
Bjornadal, 2002, Швеция	»	2,9 (2–4)
Zintzaras, 2005, многонациональное	Метаанализ	7,4 (3,3–17)
Ревматоидный артрит		
Engels, 2005, США	Случай–контроль	1,3 (0,8–2,1)
Smedby, 2006, Дания и Швеция	»	1,5 (1,1–1,9)
Tavani, 2000, Италия	»	1,7 (0,9–3,4)
Ekstrom, 2003, Швеция	Когортное	1,9 (1,7–2,1)
Gridley, 1993, Швеция	»	1,9 (1,3–2,6)
Kauppi, 1997, Финляндия	»	2,2 (1,5–3,1)
Hemminki, 2008, Швеция	»	2,3 (2,1–2,4)
Mellemkjaer, 1996, Дания	»	2,4 (1,9–2,9)
Hakulinen, 1985, Финляндия	»	2,8 (2,0–3,9)
Zintzaras, 2005, многонациональное	Метаанализ	3,9 (2,5–5,9)

Примечание. ОШ – отношение шансов, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

При СКВ риск НХЛ был большим при короткой (2–5 лет) продолжительности болезни (ОР 14,6; 95% ДИ 1,9–115), чем при более длительной (свыше 10 лет – ОР 1,9; 95% ДИ 1–3,6). Среди В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний встречались лимфомы из клеток маргинальной зоны (ОР 7,5; 95% ДИ 3,4–16,7), диффузные крупноклеточные (ОР 2,7; 95% ДИ 1,5–5,1), фолликулярные (ОР 1,74 95% ДИ 0,8–3,7) [131].

Что касается типов лимфом при РА, то исследования и серии случаев ассоциированных лимфом указывают на увеличенное соотношение В-клеточных крупноклеточных лимфом, доля которых составляет от 50 до 67% [145–151]. Установлено, что риск развития этого типа лимфом при РА может быть увеличен до 1,8 раза (95% ДИ 1,2–2,6) [105]. Чаще наблюдаются нодальные лимфомы [145].

Известно, что после длительного (около 20 лет) течения РА у части больных может выявляться Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов [152–154]. Данная ассоциация отмечена у 25–30% больных с лейкозом этого типа [155–159].

Существует клинический перекрест между синдромом Фелти и РА в сочетании с лейкозом, в котором опухолевые клетки представлены большими гранулярными лимфоцитами. Были проанализированы фенотипические и генотипические особенности лимфоцитов у больных с синдромом Фелти и лейкозом из больших гранулярных лимфоцитов. Клональная реарранжировка генов β - и γ -цепей Т-клеточного рецептора обнаружена только у больных с лейкозом, тогда как при синдроме Фелти выявлялась поликлональная экспансия больших гранулярных лимфоцитов [160].

Лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов классифицируется на два больших типа: CD3+, который представлен активированными цитотоксическими Т-клетками, и CD3-, из натуральных киллеров (НК-клеток), которые опосредуют цитотоксичность, не связанную с главным комплексом гистосовместимости. В настоящее время в классификации лимфопролиферативных заболеваний ВОЗ значатся Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов и агрессивный НК-клеточный лейкоз [161].

Чтобы установить диагноз лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов, необходимо доказать клональность пролиферации CD8+ Т-клеток (на основании реарранжировки генов Т-клеточного рецептора методом ПЦР (чувствительность 70–80%) или Саузерн-блоттинг-гибридизации (Southern blot), которая имеет меньше ложных результатов [156]. В большинстве случаев Т-клеточного лейкоза представлена клональная реарранжировка α/β -цепи Т-клеточного рецептора, однако описаны пациенты с рестрикцией γ/δ -цепи [162, 163].

Хорошо известно, что при БШ наличие васкулита вследствие смешанной моноклональной криоглобулинемии (пурпура, язвы голеней, периферическая нейропатия, гипокомплементемия), а также моноклональных Ig в сыворотке крови и/или их легких цепей в моче значительно повышает вероятность развития лимфом. Кроме того, массивное увеличение околоушных слюнных желез у больных БШ является четким предиктором MALT-лимфом [110, 113, 115, 164–167].

Ряд публикаций представляют данные, указывающие на то, что высокая и длительно сохраняющаяся активность РА может являться значимым фактором риска развития

лимфом [105, 151]. Е. Ваеклунд и соавт. в исследовании «случай–контроль» пациентов с РА показали, что воспалительная активность ассоциирована с увеличенным риском развития лимфом. Так, пациенты с высокой воспалительной активностью имели вероятность лимфом в 25 раз больше, чем пациенты с низкой активностью [168]. В другом шведском исследовании дизайна «случай–контроль» подтвердили взаимосвязь между воспалительной активностью и риском лимфом при РА. По сравнению с минимальной умеренная активность заболевания была ассоциирована с 8-кратным (95% ДИ 4,8–12,3), а высокая степень активности РА – с 70-кратным (95% ДИ 24,1–211,4) повышением риска лимфом [146]. F. Wolfe и соавт. опубликовали подобные данные, демонстрирующие взаимосвязь величины СОЭ и вероятности развития лимфом. С увеличением СОЭ до 40 мм/ч риск лимфом возрастал до 9,2 (95% ДИ 2,0–42,7) [169].

Риск лимфом при РА варьирует в зависимости от гетерогенности оцениваемых пациентов. Пациенты с РА, не нуждающиеся в терапии (только локальное использование глюкокортикоидов или нерегулярное применение нестероидных противовоспалительных препаратов), не имели повышения риска лимфом – 1,0 (95% ДИ 0,6–1,6), тогда как у стандартно леченных больных риск развития лимфом возрастал на 80% (95% ДИ 1,3–2,5). Подобное соотношение наблюдалось и для больных, леченных амбулаторно, и для и требовавших стационарного лечения – 2,8 (95% ДИ 1,5–5,1) [105].

Судя по имеющимся публикациям, не прослеживается взаимосвязь между использованием цитостатических препаратов при БШ и СКВ и увеличением вероятности выявления лимфом [105, 107, 113, 125, 126, 131, 170–175]. Существуют работы, в которых показано, что лечение метотрексатом или азатиоприном может увеличивать частоту развития лимфом при РА [146, 176–178]. Известны описания лимфопролиферативных заболеваний, часто ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр (30–50%), которые развиваются при РА на фоне терапии метотрексатом и могут спонтанно регрессировать после отмены препарата [179–182]. Тем не менее в крупных исследованиях нет доказательств, что метотрексат как таковой способствует развитию лимфом у больных РА [146, 147, 168, 180]. Крупные когортные исследования не выявили повышения риска лимфом при использовании ингибиторов ФНО, по сравнению со стандартными болезнью-модифицирующими препаратами, применяемыми для лечения РА [183–186].

Распространенность HCV у пациентов с В-НХЛ выше, чем в общей популяции и среди других злокачественных гематологических заболеваний. Так, в США HCV-антитела либо РНК в сыворотке определены у 2% (8/464) пациентов с НХЛ, при этом риск ассоциации HCV с В-клеточными лимфомами выше в 2 раза (95% ДИ 0,6–8,2) [187]. В Италии в крупном многоцентровом исследовании «случай–контроль» оценивалась ассоциация HCV (антитела либо РНК в сыворотке) и В-НХЛ. Пациенты с В-клеточными лимфомами были инфицированы в 17,5% случаев, или в 3,1 (95% ДИ 1,8–5,2) раза чаще, чем без лимфом (5,6%) [188]. 22% (35/157) итальянских пациентов с В-НХЛ имели HCV-антитела, что было подтверждено наличием HCV РНК в мононуклеарных клетках периферической крови и патологических тканях [189].

Метаанализ, опубликованный в 2003 г. J. Gisbert и соавт., показал, что распространенность HCV-инфекции среди В-НХЛ составляет 15% [190], а метаанализ, проведенный в 2004 г. K. Matsuo и соавт., установил повышение риска В-НХЛ среди HCV-положительных пациентов по отношению к HCV-негативным в 5,7 раза (95% ДИ 4,1–7,9) [191].

Определенные гистологические типы лимфом наиболее часто ассоциированы с HCV-инфекцией: низкой степени злокачественности чаще, чем высокой [189, 192]. Так, в Италии HCV-положительными (либо антитела, либо РНК в сыворотке) были 31% случаев лимфоцитоплазматических лимфом, 27% лимфом маргинальной зоны, 19% В-клеточных крупноклеточных, 14% фолликулярных лимфом, 12% MALT-лимфом [189]. В США риск наличия HCV-инфекции был увеличен в 4,1 раза (95% ДИ 0,8–19,4) при фолликулярных лимфомах и в 2,5 раза (95% ДИ 0,1–22,7) при В-клеточных крупноклеточных лимфомах [187]. HCV-антитела обнаруживались у 60 из 172 (35%) пациентов с внежелудочными MALT-лимфомами. HCV-положительными были 47% (15 из 32) пациентов с MALT-лимфомами слюнных желез и 36% (9 из 25) с MALT-лимфомами области орбит [193].

Частота развития В-клеточных лимфопротеративных заболеваний при HCV-ассоциированной криоглобулинемии варьирует в разных исследованиях, что может отражать зависимость от наличия или отсутствия ревматического заболевания, типа криоглобулинемии, ошибок классификации, обусловленных рассмотрением в этой категории первичных В-клеточных лимфом со вторично развившейся криоглобулинемией.

В исследовании О. Тгео и соавт., включающем 607 пациентов с криоглобулинемией, тип которой определялся только в 9 случаях [4 – моноклональная I типа (3 – IgMκ, 1 – IgGκ), 5 – II типа (IgMκ+IgG)], у 27 (5%) обнаружены гематологические неоплазии, включая 24 (89%) В-клеточных лимфопротеративных заболевания (преобладали НХЛ – 18). При этом в 78% случаев наблюдалось сочетание криоглобулинемии и гематологического заболевания. Из 27 больных 14 (52%) были HCV-положительными, и у 12 (44%) были клинические проявления криоваскулита – поражение кожи, периферической нервной системы, почек, суставов. Из 18 НХЛ, развившихся у больных с криоглобулинемией, в большинстве случаев (56%) присутствовало аутоиммунное заболевание (наиболее часто – 28% – синдром и болезнь Шегрена, а также СКВ – 17%, РА – 6%). Чаще встречались диффузные крупноклеточные В-клеточные лимфомы (44%), лимфомы из малых лимфоцитов (22%) и лимфомы из клеток мантии (17%). Нодальное поражение было у 61%, III–IV стадия по Ann Arbor – у 50% [194].

В одном итальянском исследовании из 31 пациента со смешанной моноклональной криоглобулинемией, которые имели пурпуру и часть – снижение C4-компонента комплемента, 84% были HCV-инфицированы. У 39% описывалось развитие В-НХЛ. Учитывая, что в большинстве случаев (29%) диагноз смешанной моноклональной криоглобулинемии и В-клеточного лимфопротеративного заболевания ставился одновременно на основании моноклональной лимфоцитоплазматической инфильтрации костного мозга (>50%), не ясно, была ли эта криоглобулинемия вторичной по отношению к В-клеточной опухоли. Кроме того, в работе не приведена надлежащая верифика-

ция лимфом с поражением лимфатических узлов или селезенки [195].

Из 210 пациентов со смешанной криоглобулинемией (соотношение II/III тип 1,7), в 92% ассоциированной с HCV-инфекцией, в среднем через 9 лет наблюдения у 7,6% заболевание осложнилось В-клеточной лимфомой. Чаще диагностировались диффузные В-крупноклеточные лимфомы (31%), маргинальной зоны (25%) и лимфоцитоплазматические лимфомы (19%) [196].

Из 79 пациентов с эссенциальной криоглобулинемией у 11% развились лимфопротеративные заболевания [197].

В крупном многоцентровом итальянском исследовании, включающем 1255 пациентов с HCV-ассоциированной смешанной криоглобулинемией, установлен в 35 раз больший риск развития НХЛ, чем общепопуляционный. 93% пациентов, у которых развились НХЛ, имели II тип криоглобулинемии. Встречаемость НХЛ варьировала от 2 до 11% в различных центрах. До установления диагноза НХЛ проходило в среднем 6 лет (от 1 года до 24 лет). НХЛ преимущественно (65%) были неагрессивного течения [198].

Низкой степени злокачественности лимфоцитоплазматическая лимфома (иммуноцитомы) наиболее часто встречается при HCV-связанной криоглобулинемии, тогда как при HCV-инфекции без криоглобулинемии – лимфома маргинальной зоны и фолликулярная лимфома [199–201].

При HCV-ассоциированной криоглобулинемии преобладали экстра nodальные (66%) лимфомы с поражением печени, селезенки, слюнных желез, В-клеточные крупноклеточные (66%), тогда как лимфомы маргинальной зоны составили 14%, а лимфоцитоплазматические – 6%, преимущественно IV стадии по Ann Arbor [202].

У 133 пациентов со смешанной криоглобулинемией (72% – II тип) без HCV-инфекции, которые включены в исследование, криоглобулинемия ассоциировалась с заболеваниями соединительной ткани (34%), гематологическими заболеваниями (26%), инфекциями (13%) и в 27% случаев была эссенциальной. В-НХЛ диагностированы у 22% (29 из 133) пациентов. 90% из них имели II тип криоглобулинемии. Преобладающими гистологическими типами являлись лимфоцитоплазматическая лимфома (62%) и лимфома из клеток маргинальной зоны (28%). Чаще встречалось нодальное (59%), чем экстра nodальное (14%) поражение. Преобладавало диссеминированное поражение – III–IV стадии по классификации Ann Arbor – у 62% [203].

Интересно, что частота выявления В-клеточных лимфом при смешанной моноклональной криоглобулинемии, составляющая в целом около 7%, в сочетании с БШ возрастает до 33–50% [165, 167, 204].

Учитывая, что при таких ревматических заболеваниях, как БШ, СКВ, РА, криоглобулинемический васкулит – и эссенциальный, и ассоциированный с HCV-инфекцией, – отмечаются В-клеточная гиперактивность и высокая вероятность развития В-клеточных лимфом, больные с этими заболеваниями требуют внимательной оценки для возможно ранней диагностики злокачественного лимфопротеративного процесса. Использование иммуносупрессивного лечения, подавляющего В-клеточную гиперактивность, может предотвращать развитие НХЛ, что показано при БШ.

1. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. М.: Мир, 2000.
2. Sanchez-Beato M., Sanchez-Aguilera A., Piris M. Cell cycle deregulation in B cell lymphomas. *Blood* 2003;101:1220–35.
3. Isaacson P., Du M. MALT lymphoma: from morphology to molecules. *Nat Rev Cancer* 2004;4:644–53.
4. Falzon M., Isaacson P. The natural history of benign lymphoepithelial lesion of the salivary gland in which there is a monoclonal population of B cells. *Am J Surg Pathol* 1991;15:59–65.
5. Isaacson P., Wright D. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1984;53:2515–24.
6. Adamson T., Fox R., Frisman D. et al. Immunohistologic analysis of lymphoid infiltrates in primary Sjögren's syndrome using monoclonal antibodies. *J Immunol* 1983;130:203–8.
7. Larsson A., Bredberg A., Henriksson G. et al. Immunohistochemistry of the B-cell component in lower lip salivary glands of Sjögren's syndrome and healthy subjects. *Scand J Immunol* 2005;61:98–107.
8. Xanthou G., Tapinos N., Polihronis M. et al. CD4 cytotoxic and dendritic cells in the immunopathologic lesion of Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1999;118:154–63.
9. Tsunawaki S., Nakamura S., Ohyama Y. et al. Possible function of salivary gland epithelial cells as nonprofessional antigen-presenting cells in the development of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2002;29:1884–96.
10. Dimitrou I., Kapsogeorgou E., Moutsopoulos H. et al. CD40 on salivary gland epithelial cells: high constitutive expression by cultured cells from Sjögren's syndrome patients indicating their intrinsic activation. *Clin Exp Immunol* 2002;127:386–92.
11. Ittah M., Miceli-Richard C., Gottenberg J. et al. B-cell activating factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) is expressed under stimulation by interferon in salivary gland epithelial cells in primary Sjögren's syndrome. *Arthr Res Ther* 2006;8:51.
12. Xanthou G., Polihronis M., Tzioufas A. et al. 'Lymphoid' chemokine messenger RNA expression by epithelial cells in the chronic inflammatory lesion of the salivary glands of Sjögren's syndrome patients. Possible participation in lymphoid structure formation. *Arthr Rheum* 2001;44:408–18.
13. Salomonsson S., Larsson P., Tengner P. et al. Expression of the B cell-attracting chemokine CXCL13 in the target organ and autoantibody production in ectopic lymphoid tissue in the chronic inflammatory disease Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2002;55:336–42.
14. Barone F., Bombardieri M., Manzo A. et al. Association of CXCL13 and CCL21 expression with the progressive organization of lymphoid-like structures in Sjögren's syndrome. *Arthr Rheum* 2005;52:1773–84.
15. Vögelsang P., Jonsson M., Dalvin S. et al. Role of dendritic cells in Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2006;64:219–26.
16. Lavie F., Miceli-Richard C., Quillard J. et al. Expression of BAFF (BLyS) in T cell infiltrating labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *J Pathol* 2004;202:496–502.
17. Stott D., Hiepe F., Hummel M. et al. Antigen-driven clonal proliferation of B cells within the target tissue of an autoimmune disease. The salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 1998;102:938–46.
18. Amft N., Curnow S., Scheel-Toellner D. et al. Ectopic expression of the B cell-attracting chemokine BCA-1 (CXCL13) on endothelial cells and within lymphoid follicles contributes to the establishment of germinal center-like structures in Sjögren's syndrome. *Arthr Rheum* 2001;44:2633–41.
19. Salomonsson S., Jonsson M., Skarstein K. et al. Cellular basis of ectopic germinal center formation and autoantibody production in the target organ of patients with Sjögren's syndrome. *Arthr Rheum* 2003;48:3187–201.
20. Jonsson M., Szodoray P., Jellestad S. et al. Association between circulating levels of the novel TNF family members APRIL and BAFF and lymphoid organization in primary Sjögren's syndrome. *J Clin Immunol* 2005;25:189–201.
21. Cupedo T., Mebius R. Role of chemokines in the development of secondary and tertiary lymphoid tissues. *Semin Immunol* 2003;15:243–8.
22. Schroder A., Greiner A., Seyfert C. et al. Differentiation of B cells in the non-lymphoid tissue of the synovial membrane of patients with rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:221–5.
23. Nakajima K., Itoh K., Nagatani K. Expression of BAFF and BAFF-R in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2007;36:365–72.
24. Ziff M. Relation of cellular infiltration of rheumatoid synovial membrane to its immune response. *Arthr Rheum* 1974;17:313–9.
25. Randen I., Mellbye O., Fërre F. et al. The identification of germinal centres and follicular dendritic networks in rheumatoid synovial tissue. *Scand J Immunol* 1995;41:481–6.
26. Nanki T., Hayashida K., El-Gabalawy H. et al. Stromal cell-derived factor-1-CXC chemokine receptor 4 interactions play a central role in CD4+ T cell accumulation in rheumatoid arthritis synovium. *J Immunol* 2000;165:6590–8.
27. Shi K., Hayashida K., Kaneko M. et al. Lymphoid chemokine B cell-attracting chemokine-1 (CXCL13) is expressed in germinal center of ectopic lymphoid follicles within the synovium of chronic arthritis patients. *J Immunol* 2001;166:650–5.
28. Weyand C., Kurtin P., Goronzy J. Ectopic lymphoid organogenesis. A fast track for autoimmunity. *Am J Pathol* 2001;159:787–93.
29. Blades M., Ingegnoli F., Wheller S. et al. Stromal cell-derived factor 1 (CXCL12) induces monocyte migration into human synovium transplanted onto SCID mice. *Arthr Rheum* 2002;46:824–36.
30. Sutherland A., Mackay F., Mackay C. Targeting BAFF: immunomodulation for autoimmune diseases and lymphomas. *Pharmacol Ther* 2006;112:774–86.
31. Dorner T., Putterman C. B cells, BAFF/zTNF4, TACI, and systemic lupus erythematosus. *Arthr Res* 2001;3:197–9.
32. Ohata J., Zvaifler N., Nishio M. et al. Fibroblast-like synoviocytes of mesenchymal origin express functional B cell-activating factor of the TNF family in response to proinflammatory cytokines. *J Immunol* 2005;174:864–70.
33. Cheema G., Roschke V., Hilbert D. et al. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *Arthr Rheum* 2001;44:1313–9.
34. Stohl W. B lymphocyte stimulator protein levels in systemic lupus erythematosus and other diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:345–50.
35. Groom J., Kalled S., Cutler A. et al. Association of BAFF/BLyS overexpression and altered B cell differentiation with Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 2002;109:59–68.
36. Mariette X., Roux S., Zhang J. et al. The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2003;62:168–71.
37. Szodoray P., Jellestad S., Alex P. et al. Programmed cell death of peripheral blood B cells determined by laser scanning cytometry in Sjögren's syndrome with special emphasis on BAFF. *J Clin Immunol* 2004;24:600–11.
38. Daridon C., Devauchelle V., Hutin P. Aberrant expression of BAFF by B lymphocytes infiltrating the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthr Rheum* 2007;56:1134–44.
39. Ng L., Ng C., Woehl B. et al. BAFF costimulation of Toll-like receptor activated B-1 cells. *Eur J Immunol* 2006;36:1837–46.
40. Mackay F., Woodcock S., Lawton P. et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med* 1999;190:1697–710.
41. Rahman Z., Rao S., Kalled S. et al. Normal induction but also progression of germinal center responses in BAFF and

- BAFF-R deficient mice. *J Exp Med* 2003;198:1157–69.
42. Vora K., Wang L., Rao S. et al. Cutting edge: germinal centers in the absence of B cell-activating factor belonging to the TNF family are impaired maturation and function. *J Immunol* 2003;171:547–51.
43. Do R., Hatada E., Lee H. et al. Attenuation of apoptosis underlies B lymphocyte stimulator enhancement of humoral immune response. *J Exp Med* 2000;192:953–64.
44. Liu H., Pope R. Apoptosis in rheumatoid arthritis: friend or foe. *Rheum Dis Clin North Am* 2004;30:603–25.
45. Nagy G., Koncz A., Perl A. T- and B-cell abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Crit Rev Immunol* 2005;25:123–40.
46. Novak A., Grote D., Stenson M. et al. Expression of BlyS and its receptors in B-cell non-Hodgkin lymphoma: correlation with disease activity and patient outcome. *Blood* 2004;104:2247–53.
47. He B., Chadburn A., Jou E. Lymphoma B cells evade apoptosis through the TNF family members BAFF/BLyS and APRIL. *J Immunol* 2004;172:3268–79.
48. Shinozaki K., Yasui K., Agematsu K. Direct B/B-cell interactions in immunoglobulin synthesis. *Clin Exp Immunol* 2001;124:386–91.
49. Bohnhorst J., Bjorgan M., Thoen J. et al. Bm1-bm5 classification of peripheral blood B cells reveals circulating germinal center founder cells in healthy individuals and disturbance in the B cell subpopulations in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Immunol* 2001;167:3610–8.
50. Bohnhorst J., Bjorgan M., Thoen J. et al. Abnormal B cell differentiation in primary Sjögren's syndrome results in a depressed percentage of circulating memory B cells and elevated levels of soluble CD27 that correlate with serum IgG concentration. *Clin Immunol* 2002;103:79–88.
51. Hansen A., Odendahl M., Reiter K. et al. Diminished peripheral blood memory B cells and accumulation of memory B cells in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arthr Rheum* 2002;46:2160–7.
52. Hansen A., Odendahl M., Reiter K. et al. Evidence for the migration and accumulation of memory B cells in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arthr Rheum* 2002;46:2160–71.
53. Tangye S., Liu Y., Aversa G. et al. Identification of functional human memory B cells by expression CD 148 and CD27. *J Exp Med* 1998;188:1691–703.
54. Dörner T., Lipsky P. Abnormalities of B cell phenotype, immunoglobulin gene expression and the emergence of autoimmunity in Sjögren's syndrome. *Arthr Res* 2002;4:360–71.
55. Lens S., Tesselaar K., van Oers M. et al. Control of lymphocyte function through CD27–CD70 interactions. *Semin Immunol* 1998;10:491–9.
56. Van Oers M., Pals S., Evers L. et al. Expression and release of CD27 in human B-cell malignancies. *Blood* 1993;82:3430–6.
57. Jacobi A., Hansen A., Kaufmann O. et al. Analysis of immunoglobulin light chain rearrangements in the salivary gland and blood of a patient with Sjögren's syndrome. *Arthr Res* 2002;4:4.
58. Hansen A., Jacobi A., Pruss A. et al. Comparison of immunoglobulin heavy chain rearrangements between peripheral and glandular B cells in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2003;57:470–9.
59. Deacon E., Matthews J., Potts A. et al. Expression of rheumatoid factor associated crossreactive idiotypes by glandular B cells in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1991;83:280–5.
60. Kipps T., Tomhave E., Chen P. et al. Molecular characterization of a major autoantibody-associated cross-reactive idio-type in Sjögren's syndrome. *J Immunol* 1989;142:4261–8.
61. Miklos J., Swerdlow S., Bahler D. Salivary gland mucosa associated lymphoid tissue lymphoma immunoglobulin VH genes show frequent use of V1-69 with distinctive CDR3 features. *Blood* 2000;95:3878–84.
62. Martin T., Weber J., Levallois H. et al. Salivary gland lymphomas in patients with Sjögren's syndrome may frequently develop from rheumatoid factor B cells. *Arthr Rheum* 2000;43:908–16.
63. Hansen A., Reiter K., Pruss A. et al. Dissemination of a Sjögren's syndrome-associated extranodal marginal-zone B cell lymphoma: circulating lymphoma cells and invariant mutational pattern of nodal Ig heavy and light chain variable-region gene rearrangements. *Arthr Rheum* 2006;54:127–37.
64. Pileri P., Uematsu Y., Campagnoli S. et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998;282:938–41.
65. Quinn E., Chan C., Hadlock K. et al. The B-cell receptor of a hepatitis C virus (HCV)-associated non-Hodgkin's lymphoma binds the viral E2 envelope protein, implicating HCV in lymphomagenesis. *Blood* 2001;98:3745–9.
66. Agnello V., Abel G., Elfahal M. et al. Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:12766–71.
67. De Re V., De Vita S., Marzotto A. et al. Pre-malignant and malignant lymphoproliferation in an HCV-infected type II mixed cryoglobulinemic patient are sequential phases of an antigen-driven pathological process. *Int J Cancer* 2000;87:211–6.
68. Sansonno D., De Vita S., Iacobelli A. et al. Clonal analysis of intrahepatic B cells from HCV-infected patients with and without mixed cryoglobulinemia. *J Immunol* 1998;160:3594–601.
69. Vallat L., Benhamou Y., Gutierrez M. et al. Clonal B cell populations in the blood and liver of patients with chronic hepatitis C virus infection. *Arthr Rheum* 2004;50:3668–78.
70. Agnello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Springer Semin Immunopathol* 1997;19:111–29.
71. Mazzaro C., Franzin F., Tulissi P. et al. Regression of monoclonal B-cell expansion in patients affected by mixed cryoglobulinemia responsive to interferon therapy. *Cancer* 1996;77:2604–13.
72. Casato M., Agnello V., Pucillo L. et al. Predictors of long-term response to high-dose interferon therapy in type II cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus infection. *Blood* 1997;90:3865–73.
73. He-Bin Fan, You-Fu Zhu, An-Shen Chen. B-cell clonality in the liver of hepatitis C virus-infected patients. *World J Gastroenterol* 2009;15:1636–40.
74. Sansonno D., Lauletta G., De Re V. et al. Intrahepatic B cell clonal expansions and extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *Eur J Immunol* 2004;34:126–36.
75. Vallat L., Benhamou Y., Gutierrez M. et al. Clonal B cell populations in the blood and liver of patients with chronic hepatitis C virus infection. *Arthr Rheum* 2004;50:3668–78.
76. Gorevic, P., Frangione B. Mixed cryoglobulinemia cross-reactive idiotypes: implications for the relationship of MC to rheumatic and lymphoproliferative diseases. *Semin Hematol* 1991;28:79–94.
77. Knight G., Agnello V., Bonagura V. et al. Human rheumatoid factor cross-idiotypes. IV. Studies on WA XIId-positive IgM without rheumatoid factor activity provide evidence that the WA XIId is not unique to rheumatoid factors and is distinct from the 17.109 and G6 XIds. *J Exp Med* 1993;178:1903–11.
78. De Re V., De Vita S., Marzotto A. et al. Sequence analysis of the immunoglobulin antigen receptor of hepatitis C virus-associated non-Hodgkin lymphomas suggests that the malignant cells are derived from the rheumatoid factor-producing cells that occur mainly in type II cryoglobulinemia. *Blood* 2000;96:3578–84.
79. Ivanovski M., Silvestri F., Pozzato G. et al. Somatic hypermutation, clonal diversity, and preferential expression of the VH 51p1/VL kv325 immunoglobulin gene combination in hepatitis C virus-associated immunocytomas. *Blood* 1998;91:2433–42.
80. Marasca R., Vaccari P., Luppi M. et al. Immunoglobulin gene mutations and frequent use of VH1-69 and VH4-34 segments in hepatitis C virus-positive and hepatitis C virus-negative nodal marginal zone B-cell lymphoma. *Am J Pathol* 2001;159:253–61.
81. Luppi M., Ferrari M., Bonaccorsi G. et al. Hepatitis C virus infection in subsets of neoplastic lymphoproliferations not associated with cryoglobulinemia. *Leukemia*

- 1996;10:351–5.
82. Pal S., Sullivan D., Kim S. et al. Productive replication of hepatitis C virus in perihepatic lymph nodes in vivo: implications of HCV lymphotropism. *Gastroenterology* 2006;130:1107–16.
83. Sansonno D., De Vita S., Cornachiulo V. et al. Detection and distribution of hepatitis C virus-related proteins in lymph nodes of patients with type II mixed cryoglobulinemia and neoplastic or non-neoplastic lymphoproliferation. *Blood* 1996;88:4638–45.
84. Ray R., Meyer K., Ray R. Suppression of apoptotic cell death by hepatitis C virus core protein. *Virology* 1996;226:176–82.
85. Ray R., Steele R., Meyer K. et al. Transcriptional repression of p53 promoter by hepatitis C virus core protein. *J Biol Chem* 1997;272:10983–6.
86. Zhu N., Khoshnan A., Schneider R. et al. Hepatitis C virus core protein binds to the cytoplasmic domain of tumor necrosis factor (TNF) receptor 1 and enhances TNF-induced apoptosis. *J Virol* 1998;72:3691–7.
87. Marusawa H., Hijikata M., Chiba T. et al. Hepatitis C virus core protein inhibits Fas and tumor necrosis factor alpha-mediated apoptosis via NF- κ B activation. *J Virol* 1999;73:4713–20.
88. Kitay-Cohen Y., Amiel A., Hilzenrat N. et al. Bcl-2 rearrangement in patients with chronic hepatitis C associated with essential mixed cryoglobulinemia type II. *Blood* 2000;96:2910–2.
89. Zignego A., Ferri C., Giannelli F. et al. Prevalence of bcl-2 rearrangement in patients with hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas. *Ann Intern Med* 2002;137:571–80.
90. Giannelli F., Moscarella S., Giannini C. et al. Effect of antiviral treatment in patients with chronic HCV infection and t(14;18) translocation. *Blood* 2003;102:1196–201.
91. Zignego A., Giannelli F., Marrochi M. et al. T(14;18) translocation in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2000;31:474–9.
92. Sasso E., Martinez M., Yarfitz S. et al. Frequent joining of Bcl-2 to a JH6 gene in hepatitis C virus-associated t(14; 18). *J Immunol* 2004;173:3549–56.
93. Fabris M., Quartuccio L., Sacco S. B-Lymphocyte stimulator (BLyS) up-regulation in mixed cryoglobulinemia syndrome and hepatitis-C virus infection. *Rheumatology* 2007;46:37–43.
94. Sene D., Limal N., Ghillani-Dalbin P. Hepatitis C virus-associated B-cell proliferation – the role of serum B lymphocyte stimulator (BLyS/BAFF). *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:65–9.
95. Landau D., Rosenzweig M., Saadoun D. The B lymphocyte stimulator-receptor-ligand system in hepatitis C virus-induced B cell clonal disorders. *Ann Rheum Dis* 2009;68:337–44.
96. Cheema G., Roschke V., Hilbert D. et al. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases. *Arthr Rheum* 2001;44:1313–9.
97. Sansonno D., Carbone A., De Re V. et al. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia, and beyond. *Rheumatology* 2007;46:572–8.
98. Hansen A., Lipsky P., Dörner T. B-cell lymphoproliferation in chronic inflammatory rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatology* 2007;10:561–9.
99. Isaacson P., Du M. MALT lymphoma: from morphology to molecules. *Nat Rev Cancer* 2004;4:644–53.
100. De Re V., De Vita S., Gasparotto D. Salivary gland B cell lymphoproliferative disorders in Sjögren's syndrome present a restricted use of antigen receptor gene segments similar to those used by hepatitis C virus-associated non-Hodgkin's lymphomas. *Eur J Immunol* 2002;32:903–10.
101. Ramos-Casals M., De Vita S., Tzioufas A. Hepatitis C virus, Sjögren's syndrome and B-cell lymphoma: linking infection, autoimmunity and cancer. *Autoimmun Rev* 2005;4:8–15.
102. De Vita S., Zagonel V., Russo A. et al. Hepatitis C virus, non-Hodgkin's lymphomas and hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1998;77:2032–5.
103. Zintzaras E., Voulgarelis M., Moutsopoulos H. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:2337–44.
104. Kauppi M., Pukkala E., Isomaki H. Elevated incidence of hematologic malignancies in patients with Sjögren's syndrome compared with patients with rheumatoid arthritis (Finland). *Cancer Causes Control* 1997;8:201–4.
105. Smedby K., Hjalgrim H., Askling J. et al. Autoimmune and chronic inflammatory disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma by subtype. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:51–60.
106. Kassan S., Thomas T., Moutsopoulos H. et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89:888–92.
107. Valesini G., Priori R., Bavoillot D. et al. Differential risk of non-Hodgkin's lymphoma in Italian patients with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1997;24:2376–80.
108. Davidson B., Kelly C., Griffiths I. Primary Sjögren's syndrome in the northeast of England: a long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:245–53.
109. Pertovaara M., Pukkala E., Laippala P. et al. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis* 2001;60:467–72.
110. Theander E., Henriksson G., Ljungberg O. et al. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome. A cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis* 2006;65:796–803.
111. Engels E., Cerhan J., Linet M. et al. Immune-related conditions and immunomodulating medications as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2005;162:1153–61.
112. Fox R., Koh K., Saito I. Lymphoproliferative disorders in Sjögren's syndrome. In: Homma M., Sugai S., Tojo T. et al. (eds). Sjögren's syndrome. State of the Art. Amsterdam: Kugler, 1994;199–203.
113. Ioannidis J., Vassiliou V., Moutsopoulos H. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthr Rheum* 2002;46:741–7.
114. Masaki Y., Sugai S. Lymphoproliferative disorders in Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2004;3:175–82.
115. Scopouli F., Dafni U., Ioannidis J. et al. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthr Rheum* 2000;29:296–304.
116. Stewart A., Blenkinsopp P., Henry K. Bilateral parotid MALT lymphoma and Sjögren's syndrome. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1994;32:318–22.
117. Sugai S., Shimizu S., Konda S. Lymphoproliferative disorders in Japanese patients with Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986;61(Suppl.):118–22.
118. Bjornadal L., Lofstrom B., Yin L. et al. Increased cancer incidence in a Swedish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2002;31:66–71.
119. Bernatsky S., Boivin J., Joseph L. et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 2005;52:1481–90.
120. Vineis P., Crosignani P., Sacerdote C. et al. Haematopoietic cancer and medical history: a multicentre case control study. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:431–6.
121. Pettersson T., Pukkala E., Teppo L. et al. Increased risk of cancer in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992;51:437–9.
122. Abu-Shakra M., Gladman D., Urowitz M. Malignancy in systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1996;39:1050–4.
123. Mellemkjaer L., Andersen V., Linet M. et al. Non-Hodgkin's lymphoma and other cancers among a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheum* 1997;40:761–8.
124. Sweeney D., Manzi S., Janosky J. et al. Risk of malignancy in women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995;22:1478–82.
125. Cibere J., Sibley J., Haga M. Systemic lupus erythematosus and the risk of malignancy. *Lupus* 2001;10:394–400.
126. Tarr T., Gyorffy B., Szekanez E. Occurrence of malignancies in Hungarian

- patients with systemic lupus erythematosus: results from a single center. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:76–82.
127. Szekanecz E., Szamosi S., Gergely L. Incidence of lymphoma in systemic sclerosis: a retrospective analysis of 218 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2008;27:1163–6.
128. Mellemkjaer L., Pfeiffer R., Engels E. et al. Autoimmune disease in individuals and close family members and susceptibility to non-Hodgkin's lymphoma. *Arthr Rheum* 2008;58:657–66.
129. Chatterjee S., Dombi G., Severson R. Risk of malignancy in scleroderma. A population-based cohort study. *Arthr Rheum* 2005;52:2415–24.
130. Hill C., Nguyen A., Roder D. et al. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:728–31.
131. Smedby K., Claire M., Falster M. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood* 2008;111:4029–38.
132. Andras C., Ponyi A., Constantin T. et al. Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study. *J Rheumatol* 2008;35:438–44.
133. Hill C., Zhang Y., Sigurgeirsson B. et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. *Lancet* 2001;357:96–100.
134. Zantos D., Zhang Y., Felson D. The overall and temporal association of cancer with polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994;21:1855–9.
135. Buchbinder R., Forbes A., Hall S. et al. Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2001;134:1087–95.
136. Sigurgeirsson B., Lindelof B., Edhag O. et al. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. *N Engl J Med* 1992;326:363–7.
137. Stockton D., Doherty V., Brewster D. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. *Br J Cancer* 2001;85:41–5.
138. Hakulinen T., Isomaki H., Knekt P. Rheumatoid arthritis and cancer studies based on linking nationwide registries in Finland. *Am J Med* 1985;78:29–32.
139. Mellemkjaer L., Linet M., Gridley G. et al. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer* 1996;32A:1753–7.
140. Ekstrom K., Hjalgrim H., Brandt L. et al. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. *Arthr Rheum* 2003;48:963–70.
141. Gridley G., McLaughlin J., Ekblom A. et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:307–11.
142. Hemminki K., Li X., Sundquist M. et al. Cancer risk in hospitalized rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2008;47:698–701.
143. Tavani A., La Vecchia C., Franceschi S. et al. Medical history and risk of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Eur J Cancer Prev* 2000;9:59–64.
144. Smitten A., Simon T., Hochberg M. et al. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2008;10:45.
145. Kojima M., Nakamura S., Futamura N. et al. Malignant lymphoma in patients with rheumatic diseases other than Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study of five cases and review of the Japanese literature. *Jap J Clin Oncol* 1997;27:84–90.
146. Baecklund E., Iliadou A., Askling J. et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54:692–701.
147. Mariette X., Cazals-Hatem D., Warszawski J. et al. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002;99:3909–15.
148. Hoshida Y., Tomita Y., Zhiming D. et al. Lymphoproliferative disorders in autoimmune diseases in Japan: analysis of clinicopathological features and Epstein-Barr virus infection. *Int J Cancer* 2004;108:443–9.
149. Baecklund E., Backlin C., Iliadou A. et al. Characteristics of diffuse large B cell lymphomas in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54:3774–81.
150. Kamel O., van de Rijn M., LeBrun D. et al. Lymphoid neoplasms in patients with rheumatoid arthritis and dermatomyositis: frequency of Epstein-Barr virus and other features associated with immunosuppression. *Hum Pathol* 1994;25:638–43.
151. Baecklund E., Sundström M., Ekblom A. et al. Lymphoma subtypes in patients with rheumatoid arthritis. Increased proportion of diffuse large B cell lymphoma. *Arthr Rheum* 2003;48:1543–50.
152. Samanta A., Grant I., Nichol F. et al. Large granular lymphocytosis associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988;47:873–5.
153. Newland A., Catovsky D., Linch D. et al. Chronic T cell lymphocytosis: a review of 21 cases. *Br J Haematol* 1984;58:433–46.
154. Barton J.C., Prasthofer E., Egan M. et al. Rheumatoid arthritis associated with expanded populations of granular lymphocytes. *Ann Intern Med* 1986;104:314–23.
155. Lamy T., Loughran T. Large granular lymphocyte leukemia. *Cancer Control* 1998;5:25–33.
156. Rose M., Berliner N. T-cell large granular lymphocyte leukemia and related disorders. *Oncologist* 2004;9:247–58.
157. Loughran T. Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood* 1993;82:1–14.
158. Dhodapkar M., Li C., Lust J. et al. Clinical spectrum of clonal proliferations of T-large granular lymphocytes: a T-cell clonopathy of undetermined significance? *Blood* 1994;84:1620–7.
159. Loughran T., Starkebaum G., Kidd P. et al. Clonal proliferation of large granular lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1988;31:31–6.
160. Freimark B., Lanier L., Phillips J. et al. Comparison of T cell receptor gene rearrangements in patients with large granular T cell leukemia and Felty's syndrome. *J Immunol* 1987;138:1724–9.
161. Harris N., Jaffe E., Diebold J. et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Ann Oncol* 1999;10:1419–32.
162. Kuipers J., Jacobs R., Kemper A. et al. TCR1+ large granular lymphocyte proliferation in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1994;14:163–8.
163. Zenibayashi M., Saigo K., Chayahara N. et al. Gamma/delta T-cell receptor type granular lymphocyte proliferative disorder associated with rheumatoid arthritis. *J Int Med Res* 2005;33:583–9.
164. Brito-Zeron P., Ramos-Casals M., Bove A. et al. Predicting adverse outcomes in primary Sjögren's syndrome: identification of prognostic factors. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1359–62.
165. Tzioufas A., Boumba D., Scopouli F. et al. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthr Rheum* 1996;39:767–72.
166. Anaya J., McGuff H., Banks P. et al. Clinicopathological factors relating malignant lymphoma with Sjögren's syndrome. *Semin. Arthr Rheum* 1996;25:337–46.
167. Васильев В.И., Пробатова Н.А., Варламова Е.Ю. и др. Прогностическое значение смешанной моноклональной криоглобулинемии при болезни Шегрена. *Тер арх* 2004;8:61–8.
168. Baecklund E., Ekblom A., Sparen P. et al. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *Br Med J* 1998;317:180–1.
169. Wolfe F. Inflammatory activity, but not methotrexate or prednisone use predicts non-Hodgkin's lymphoma in rheumatoid arthritis: a 25 year study of 1,767 RA patients. *Arthr Rheum* 1998;41(Suppl. 9):188.
170. Walters M., Stevenson F., Herbert A. et al. Urinary monoclonal free light chains in primary Sjögren's syndrome: an aid to the diagnosis of malignant lymphoma. *Ann Rheum Dis* 1986;45:210–9.
171. Sugai S., Shimizu S., Konda S. et al. Lymphoproliferative disorders in Japanese patients with Sjögren's syndrome. In: Talal N.,

- Kassan S. (eds). Sjögren's syndrome: clinical and immunological aspects. Berlin: Springer Verlag 1987;144–61.
172. Royer B., Cazals-Hatem D., Sibilia J. et al. Lymphomas in patients with Sjögren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. *Blood* 1997;90:766–75.
173. Lofstrom B., Backlin C., Sundstrom C. et al. A closer look at non-Hodgkin's lymphoma cases in a national Swedish systemic lupus erythematosus cohort: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1627–32.
174. Ramsey-Goldman R., Mattai S., Schilling E. et al. Increased risk of malignancy in patients with systemic lupus erythematosus. *J Investig Med* 1998;46:217–22.
175. Bernatsky S., Joseph L., Boivin J. et al. The relationship between cancer and medication exposures in systemic lupus erythematosus: a case-cohort study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:74–9.
176. Buchbinder R., Barber M., Heuzenroeder L. et al. Incidence of melanoma and other malignancies among rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthr Rheum* 2008;59:794–9.
177. Matteson E., Hickey A., Maguire L. et al. Occurrence of neoplasia in patients with rheumatoid arthritis enrolled in a DMARD Registry. Rheumatoid Arthritis Azathioprine Registry Steering Committee. *J Rheumatol* 1991;18:809–14.
178. Jones M., Symmons D., Finn J. et al. Does exposure to immunosuppressive therapy increase the 10 year malignancy and mortality risks in rheumatoid arthritis? A matched cohort study. *Br J Rheumatol* 1996;35:738–45.
179. Salloum E., Cooper D., Howe G. et al. Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J Clin Oncol* 1996;14:1943–9.
180. Mariette X., Cazals-Hatem D., Warszawski J. et al. Lymphomas in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France. *Blood* 2002;99:3909–15.
181. Kamel O., Van de Rijn M., Weiss L. et al. Reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *New Engl J Med* 1993;328:1317–31.
182. Hoshida Y., Xu J., Fujita S. et al. Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol* 2007;34:322–31.
183. Askling J., Fored C., Baecklund E. et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: lymphoma risk and characteristics after exposure to tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1414–20.
184. Wolfe F., Michaud K. Biologic treatment of rheumatoid arthritis and the risk of malignancy: analyses from a large US observational study. *Arthr Rheum* 2007;56:2886–95.
185. Setoguchi S., Solomon D., Weinblatt M. et al. Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54:2757–64.
186. Wolfe F., Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthr Rheum* 2004;50:1740–51.
187. Morton L., Engels E., Holford T. et al. Hepatitis C virus of non-Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study among Connecticut women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:425–30.
188. Mele A., Pulsoni A., Bianco E. et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphoma: an Italian multicenter case-control study. *Blood* 2003;102:996–9.
189. Luppi M., Longo G., Ferrari M. et al. Clinico-pathological characterization of hepatitis C virus-related B-cell non-Hodgkin's lymphomas without symptomatic cryoglobulinemia. *Ann Oncol* 1998;9:495–8.
190. Gisbert J., Garcia-Buey L., Pajares J. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;125:1723–32.
191. Matsuo K., Kusano A., Sugumar A. et al. Effect of hepatitis C virus infection on the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci* 2004;95:745–52.
192. Zuckerman E., Zuckerman T. Hepatitis C and B-cell lymphoma: the hematohepatologist linkage. *Blood Rev* 2002;16:119–25.
193. Arcaini L., Burcheri S., Rossi A. et al. Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Ann Oncol* 2007;18:346–50.
194. Trejo O., Ramos-Casals M., Lopez Guillermo A. et al. Hematologic malignancies in patients with cryoglobulinemia: association with autoimmune and chronic viral diseases. *Semin Arthr Rheum* 2003;33:19–28.
195. Pozzato G., Mazzaro C., Crovatto M. et al. Low-grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1994;84:3047–53.
196. Ferri C., Sebastiani M., Giuggioli D. Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthr Rheum* 2004;33:355–74.
197. Invernizzi F., Galli M., Serino G. et al. Secondary and essential cryoglobulinemias. Frequency, nosological classification, and long-term follow-up. *Acta Haematol* 1983;70:73–82.
198. Monti G., Pioltelli P., Saccardo F. Incidence and characteristics of non-Hodgkin lymphomas in a multicenter case file of patients with hepatitis C virus-related symptomatic mixed cryoglobulinemias. *Arch Intern Med* 2005;165:101–5.
199. Silvestri F., Barillari G., Fanin R. Hepatitis C virus infection among cryoglobulinemic and non-cryoglobulinemic B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Haematologica* 1997;82:314–7.
200. Germanidis G., Haioun C., Dhumeaux D. et al. Hepatitis C virus infection, mixed cryoglobulinemia, and B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Hepatology* 1999;30:822–3.
201. Cesana C., Barbarano L., Miqueleiz S. et al. Clinical characteristics and outcome of immunoglobulin M-related disorders. *Clin Lymphoma* 2005;5:261–4.
202. De Vita S., Sacco C., Sansonno D. et al. Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection. *Blood* 1997;90:776–82.
203. Saadoun D., Sellam J., Ghillani-Dalbin P. Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med* 2006;166:2101–8.
204. La Civita L., Zignego A., Monti M. et al. Mixed cryoglobulinemia as a possible preneoplastic disorder. *Arthr Rheum* 1995;38:1859–60.

Поступила 17.05.2011