

Ревматоидный артрит и злокачественные новообразования

О.А. Логвиненко, В.И. Васильев, Е.Л. Насонов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Оксана Алексеевна Логвиненко
oksanalogw@hotmail.ru

Contact: Oksana Alekseyevna Logvinenko
oksanalogw@hotmail.ru

Поступила 17.05.2011

В настоящее время в литературе активно обсуждаются лимфопротиферативные и другие злокачественные заболевания, протекающие на фоне ревматоидного артрита (РА), оцениваются факторы риска, в том числе влияние терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП).

Хорошо известна ассоциация РА и неходжкинских лимфом. В исследованиях дизайн случай–контроль, основанных на анализе значительного количества больных с неходжкинскими лимфомами, установлена взаимосвязь двух заболеваний. Так, вероятность РА у 1321 пациента с неходжкинскими лимфомами оказалась на 30% больше [относительный риск (ОР) 1,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,8–2,1], чем у больных без лимфом [1]. Подобные результаты получены в европейском исследовании (Дания и Швеция) 3055 неходжкинских лимфом, в котором риск выявить РА в сочетании с лимфомой был в 1,5 раза (95% ДИ 1,1–1,9) выше, чем без лимфомы [2].

Согласно результатам ряда крупных исследований, пациенты с РА имеют более высокий риск развития лимфом, чем представители общей популяции (см. таблицу) [3–10]. Метаанализ показал вдвое большую вероятность лимфоидных опухолей при этом заболевании (ОР=2,1; 95% ДИ 1,8–2,4) [11]. Средняя длительность РА до диагностики лимфом составила 15–20 лет [2, 12, 13].

У пациентов с РА преобладают (до 70–78%) В-клеточные лимфопротиферативные заболевания [12, 13]. Чаше наблюдаются нодальные лимфомы [12]. Что касается типов лимфом, исследования и серии случаев лимфом, ассоциированных с РА, указывают на увеличенное соотношение В-клеточных крупноклеточных лимфом (В-ККЛ) высокой степени злокачественности, доля которых составляет от 50 до 67% [12–18]. Установлено, что риск развития В-ККЛ при РА может быть увеличен до 1,8 раза (95% ДИ 1,2–2,6) [2].

Помимо неходжкинских лимфом, с РА могут быть ассоциированы иные онкогематологические заболевания. Известно о повышенном риске болезни Ходжкина (ОР=2,7; 95% ДИ 1,9–4,0) [19]. Крупное шведское исследование, включающее 42 262 госпитализированных пациента с РА, проводилось для оценки риска и спектра опухолей у этой категории больных (использовались данные национальных регистров). Риск болезни Ход-

жкина оказался повышен в 4 раза (95% ДИ 2,8–5,6), риск острого миелоидного лейкоза – в 2,4 раза (95% ДИ 1,8–3,2), в то же время риск множественной миеломы был сопоставим с общепопуляционным (ОР=1,1; 95% ДИ 0,9–1,4) [9]. В исследовании К. Ekstrom и соавт. [6], которое основано на данных обследования 76 527 пациентов с РА, отмечено увеличение до 3 раз относительного риска болезни Ходжкина (95% ДИ 2,4–3,8), тогда как риск хронического лимфолейкоза (ОР=1,1; 95% ДИ 0,8–1,3) и множественной миеломы (ОР=0,9; 95% ДИ 0,8–1,1) увеличен не был. Более высокая вероятность болезни Ходжкина (ОР=3,3; 95% ДИ 2,6–4,2), чем неходжкинских лимфом (ОР=1,95; 95% ДИ 1,7–2,2), при РА подтверждена результатами метаанализа [11].

Ряд публикаций представляют данные, указывающие на то, что высокая и длительно сохраняющаяся активность РА может являться значимым фактором риска развития лимфом, большинство из которых – высоко агрессивные В-ККЛ с плохим прогнозом [2, 18]. Е. Baecklund и соавт. [20] в исследовании типа случай–контроль пациентов с РА с лимфомами показали, что воспалительная активность ассоциирована с повышенным риском развития лимфом. Так, пациенты с высокой воспалительной активностью имели вероятность лимфом в 25 раз больше, чем пациенты с низкой активностью. В другом шведском исследовании типа случай–контроль была подтверждена взаимосвязь между воспалительной активностью и риском лимфом при РА. По сравнению с минимальной, умеренная активность заболевания была ассоциирована с 8-кратным (ОР=7,7; 95% ДИ 4,8–12,3) повышением риска, а высокая степень активности РА – с 70-кратным риском (ОР=71,3; 95% ДИ 24,1–211,4) лимфом [13]. F. Wolfe [21] опубликовал 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).

Синдром Фелти – редкая, но тяжелая форма РА, которая ассоциирована с лейкопенией (нейтропенией) и спленомегалией. Существует клинический перекрест между синдромом Фелти и РА в сочетании с лейкозом, в котором опухолевые клетки представлены большими гранулярными лимфоцитами. В обоих случаях имеются нейтропения и спленомегалия.

Относительный риск онкогематологических заболеваний при ревматоидном артрите

Автор (страна, год)	Количество больных в исследовании	Неходжкинские лимфомы, число/ОР (95% ДИ)	Болезнь Ходжкина, число/ОР (95% ДИ)	Множественная миелома, число/ОР (95% ДИ)	Лейкоз, число/ОР (95% ДИ)
J. Askling (Швеция, 2005)	53 067	319/1,9 (1,7–2,1)*	–	45/0,8 (0,6–1,1)	107/2,1 (1,7–2,5)
K. Ekstrom (Швеция, 2003)	76 527	458/1,9 (1,7–2,1)	77/3,1 (2,4–3,8)	112/0,9 (0,8–1,1)	84/1,1 (0,9–1,3)
G. Gridley (Швеция, 2003)	11 863	36/1,98 (1,5–2,6)			
T. Hakulinen (Финляндия, 1985)	46 101	38/2,8 (2,0–3,9)			
K. Hemminki (Швеция, 2008)	42 262	280/2,34 (2,1–2,4)	35/4,1 (2,8–5,6)	62/1,1 (0,9–1,4)	140/1,4 (1,2–1,7)
M. Kauppi (Финляндия, 1997)	9469	34/2,2 (1,5–3,1)			
L. Mellemkjaer (Дания, 1996)	20 699	85/2,4 (1,9–2,9)			

Примечание. Все исследования были когортными. * – включены случаи хронического лимфолейкоза.

Нейтропения у пациентов с синдромом Фелти многофакторного происхождения. Это и деструкция посредством антинейтрофильных антител и иммунных комплексов [22], и ингибирование костномозгового гранулопоэза провоспалительными цитокинами: интерлейкин 1, фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерферон γ [23]. Некоторые больные с синдромом Фелти имеют не только нейтропению, но и увеличенное количество циркулирующих или костномозговых больших гранулярных лимфоцитов [24]. Большие гранулярные лимфоциты – морфологически отдельная лимфоидная субпопуляция, составляющая от 10 до 15% мононуклеарных клеток периферической крови [25, 26]. Экспансия этих лимфоцитов может быть реактивной, но чаще она клональная и представляет собой лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов.

При лейкозе из больших гранулярных лимфоцитов нейтропения обусловлена их периферической и интрамедуллярной деструкцией. Нейтрофильная деструкция может быть вызвана иммунокомплексной индукцией через FcR γ -II (CD32)-активацию, а также Fas-опосредованным апоптозом вследствие прямого контакта больших гранулярных лимфоцитов, экспрессирующих Fas-лиганд, или локального паракринного эффекта растворимого Fas-лиганда [27].

Известно, что после длительного (около 20 лет) течения РА у части больных может развиваться Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов [28–30]. Данная ассоциация отмечена у 25–30% больных с лейкозом этого типа [25, 26, 31–33].

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 лейкозом, тогда как при синдроме Фелти выявлялась поликлональная экспансия больших гранулярных лимфоцитов [24]. Принято считать, что основным дифференциально-диагностическим критерием между синдромом Фелти и Т-клеточным лейкозом из больших гранулярных лимфоцитов является наличие клональности Т-клеточного рецептора [33, 34]. Согласно существующим представлениям, заболевание, в прошлом первоначально диагностированное как синдром Фелти, может оказаться лейкозом в настоящем.

Лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов классифицируется на два больших типа: CD3+, который представлен активированными цитотоксическими Т-клетка-

ми, и CD3-, из натуральных киллеров (НК-клеток), которые опосредуют цитотоксичность, не связанную с главным комплексом гистосовместимости. В настоящее время в классификации лимфопролиферативных заболеваний Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) значатся Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов и агрессивный НК-клеточный лейкоз [35]. Т-клеточный тип лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов является преобладающим и составляет 85%. Болеют в равной степени мужчины и женщины, средний возраст заболевших 60 лет. Течение этого типа лейкоза длительное, хроническое. Некоторые пациенты могут не иметь клинической симптоматики более 5 лет заболевания [25]. У 1/3 больных клинические проявления отсутствуют на момент постановки диагноза. Первые симптомы обычно связаны с рецидивирующей бактериальной инфекцией вследствие нейтропении. До 50% пациентов имеют спленомегалию, в 20% случаев обнаруживается гепатомегалия. Типична костномозговая инфильтрация опухолевыми клетками [25, 26].

Диагноз Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов предполагается у пациентов с необъяснимой цитопенией на основании персистирующего периферического лимфоцитоза с характеристиками больших гранулярных лимфоцитов. Эти клетки идентифицируются по их морфологии и фенотипу. Они крупные, с обильной цитоплазмой, содержащей азурофильные гранулы. В основном численность больших гранулярных лимфоцитов превышает $2,0 \cdot 10^9$ /л, однако в некоторых работах [36, 37] в 25–39% случаев число этих клеток было менее $0,5 \cdot 10^9$ /л. Периферический лимфоцитоз может в среднем составлять $8,0 \cdot 10^9$ /л. Обычно лейкоэмические клетки демонстрирует CD3+, TCR $\alpha\beta$ +, CD4-, CD8+, CD16+, CD57+ фенотип [25, 26]. 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 (Southern blot) гибридизации (имеет меньше ложных результатов) [26]. В большинстве случаев Т-клеточного лейкоза представлена клональная реарранжировка $\alpha\beta$ -цепи Т-клеточного рецептора, однако описаны пациенты с рестрикцией $\gamma\delta$ -цепи [38, 39].

Таким образом, минимальные критерии, требуемые для постановки диагноза Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов, включают наличие цитопении одной или более клеточных линий, экспан-

сии CD3+CD8+CD57+ Т-клеток с доказательством кло-нальности по реарранжировке генов Т-клеточного ре-цептора [26].

В 15% случаев лимфопролиферативное заболевание из больших гранулярных лимфоцитов представлено CD3-НК-клеточным фенотипом. Клиническое течение этого типа лейкоза острое, агрессивное (что важно для диффе-ренциальной диагностики). Заболевают в среднем в 39 лет, начальные проявления включают лихорадку без признаков инфекции, потерю массы тела, массивную гепатосплено-мегалию. Иммунофенотип опухолевых лимфоцитов – CD3-, TCR $\alpha\beta$ -, TCR $\gamma\delta$ -, CD4-, CD8-, CD16+, CD56+, CD57- [31]. Сочетание агрессивного НК-клеточного лей-коза из больших гранулярных лимфоцитов с РА, как пра-вило, не наблюдается [31, 40].

Неоднократно изучался вопрос о взаимосвязи РА и солидных опухолей. Судя по ряду опубликованных исследований, риск солидных опухолей при РА повы-шен несущественно – в 1,1–1,2 раза [6, 41–43]. Данные многих авторов, свидетельствующие об увеличении ве-роятности развития рака легких и снижении риска воз-никновения колоректальных опухолей, совпадают [41, 42, 44–47]. Так, в крупном шведском исследовании из 42 262 больных РА у 4366 (10%) были диагностированы опухолевые заболевания, вероятность наличия которых превышала общепопуляционную на 23% (95% ДИ 1,2–1,3). Увеличенный риск был отмечен для злокаче-ственных опухолей кожи (плоскоклеточный рак; ОР=1,9; 95% ДИ 1,7–2,1), легких (ОР=1,7; 95% ДИ 1,6–1,9), почек (ОР=1,5; 95% ДИ 1,3–1,8), предста-тельной железы (ОР=1,4; 95% ДИ 1,3–1,6), мочевого пузыря (ОР=1,4; 95% ДИ 1,2–1,6). Снижение риска развития опухолей кишечника (ОР=0,8; 95% ДИ 0,7–0,9) и прямой кишки (ОР=0,7; 95% ДИ 0,6–0,8) связывают с использованием при РА нестероидных противовоспалительных средств [9].

В литературе лечение РА БПВП рассматривается от-носительно вероятности развития злокачественных опухо-лей. Азатиоприн был первым препаратом, который оцени-вался в отношении риска лимфом при РА. В 1988 г. А. Silman и соавт. [48] сообщили об увеличенном количе-стве злокачественных новообразований у пациентов с РА, леченных высокими дозами азатиоприна. Авторы сравни-ли две группы по 202 пациента, в одной из которых приме-нялся азатиоприн (средняя доза 300 мг/сут, средняя дли-тельность терапии 3 года, средняя длительность наблюде-ния 11 лет). Группы больных РА были сопоставимы по воз-расту, полу и серологическому статусу. На фоне лечения азатиоприном было диагностировано 29 (14%) солидных опухолей, без лечения – 19 (9%). Отмечена тенденция к увеличению частоты возникновения опухолей с увеличе-нием кумулятивной дозы азатиоприна. Частота развития лимфом в двух группах значимо не отличалась: 4 (2%) слу-чая в группе азатиоприна и 2 (1%) случая в контрольной группе.

Данные английского регистра пациентов с РА, в ле-чении которых использовался азатиоприн (n=223), сви-детельствуют об увеличении вероятности диагностики злокачественных опухолей (в том числе лимфопролифе-ративных) на 50% (95% ДИ 0,9–2,5), по сравнению с ко-гортой больных, никогда не леченных иммуносупрессан-тами. В группе получавших азатиоприн было зарегистри-ровано 35 (16%) опухолей, в контрольной – 23 (10%).

Продолжительность наблюдения составила 10 лет. Одна-ко в работе отсутствуют данные о длительности и тяже-сти РА [49].

В шведском исследовании типа случай – контроль, в которое вошли 378 больных с лимфомами из когорты 74 651 человека, больных РА, азатиоприн оказался единст-венным болезнью-модифицирующим препаратом, ассоции-рованным с повышенным риском лимфом. Относитель-ный риск при лечении азатиоприном (n=30) возрастал до 4,3 раза (95% ДИ 1,6–12,0). Отмечалась тенденция к увели-чению частоты развития лимфом с длительностью тера-пии. Терапия другими базисными противовоспалительны-ми препаратами [метотрексат (n=19), аминохинолины (n=205), сульфасалазин (n=43)] не была ассоциирована с нарастанием риска развития лимфом (ОР=0,9; 95% ДИ 0,6–1,2) [13].

Первое сообщение о развитии лимфомы у пациента с РА, леченного метотрексатом (МТ), появилось в 1991 г. [50]. В дальнейшем в литературе встречались описания случаев подобных ассоциаций, а также случаев регрессии неходжкинских лимфом после отмены МТ у больных РА [51–53].

Проспективное исследование, охватывающее все случаи лимфом, встречающихся у пациентов с РА, лечен-ных МТ, проведено во Франции. Из 78 тыс. пациентов с РА 30 тыс. получали МТ, в течение 3 лет наблюдения зарегист-рировано 25 (0,08%) случаев лимфопролиферативных за-болеваний: 18 неходжкинских лимфом и 7 случаев болезни Ходжкина. Длительность РА у этих пациентов в среднем была 16 лет, продолжительность приема МТ – 5 лет, сред-няя кумулятивная доза МТ – 2 г. Неходжкинские лимфомы были преимущественно В-клеточными (n=16), в основ-ном – В-ККЛ (n=12). Рассчитанная ежегодная встречае-мость неходжкинских лимфом, с поправкой на пол и воз-раст, существенно не отличалась от общепопуляционной (ОР=1,1; 95% ДИ 0,6–1,7), но для болезни Ходжкина риск оказался увеличен в 7,4 раза (95% ДИ 3,0–15,3). У всех больных после диагностирования лимфом МТ был отме-нен. Из 8 больных, которые оставались без химиотерапии, только в одном случае Т-клеточного лейкоза из больших гранулярных лимфоцитов сохранялась спонтанная полная ремиссия, в остальных случаях потребовалось проведение химиотерапии [14].

Другое крупное исследование, в котором из 5501 больного РА, леченного МТ, у 10 (0,2%) были диагностиро-ваны лимфомы, вероятность развития которых относи-тельно общей популяции была увеличена на 70% (95% ДИ 0,9–3,2). При этом относительный риск развития лимфом у 4399 больных, которые оставались без лечения, оказался не измененным (ОР=1,0; 95% ДИ 0,4–2,5) [54].

По данным J. Franklin и соавт. [10], отмечается в 3,3 (95% ДИ 1,0–10,8) раза увеличенный риск лимфом (n=6; 1%) у пациентов с воспалительным полиартритом, лечен-ных МТ (n=582), по сравнению с представителями общей популяции, за 8 лет наблюдения.

В австралийском исследовании был оценен риск злокачественных опухолей, по сравнению с общей попу-ляцией, у 458 пациентов с РА, которые получали МТ. В течение 9 лет наблюдения (в среднем) диагностировано 64 (14%) опухоли. Установлено, что вероятность раз-вития опухоли увеличивается на 50% при лечении МТ (95% ДИ 1,2–1,9). Риск неходжкинских лимфом оказал-ся в 5 раз выше (95% ДИ 2,2–10,0) по сравнению с обще-

популяционным. Другими опухолями, для которых был выявлен увеличенный риск, являлись множественная миелома (ОР=3,0; 95% ДИ 1,2–6,2) и рак легкого (ОР=2,9; 95% ДИ 1,6–4,8). Однако сами авторы отмечают, что их работа имеет определенные недостатки: отсутствует контрольная группа больных РА, поэтому не представляется возможным оценить, насколько увеличенный риск развития злокачественных опухолей обусловлен именно МТ [55].

Похожие результаты относительно риска неходжкинских лимфом при лечении МТ больных РА, в сравнении с представителями общей популяции, сообщаются L. Herrinton и соавт. [56].

Целью одного из исследований было сравнить частоту встречаемости злокачественных опухолей у пациентов с РА, леченных циклофосфаном, по сравнению с сопоставимой контрольной группой, никогда не леченной цитостатическими препаратами. В обеих группах было по 81 больному, длительность наблюдения составила 6,5 года. Получено 4-кратное повышение частоты злокачественных образований среди пациентов, леченных циклофосфаном, по сравнению с нелечеными больными (ОР=4,1; 95% ДИ 1,3–13,0) и с общей популяцией (ОР=3,7; 95% ДИ 2,1–6,2). В группе с циклофосфаном было зарегистрировано 15 (19%) опухолей внутренних органов (2 – неходжкинские лимфомы) и кожи, без лечения – 4 (5%) опухоли. Кумулятивная средняя доза циклофосфана и средняя длительность терапии значимо не различались у больных, у которых были диагностированы опухоли (82 г и 4,5 года) и у больных без опухолевых заболеваний (61 г и 3,6 года) [57].

Для того чтобы оценить влияние циклофосфана на развитие злокачественных опухолей у больных РА, С. Radis и соавт. [58] также провели исследование, в котором 119 пациентов с рефрактерным РА получали перорально циклофосфан, по сравнению со 119 сопоставимыми больными, которые не принимали этот препарат. Средняя длительность наблюдения составила 13 лет. Авторы выявили увеличение вероятности развития неоплазий (за счет рака мочевого пузыря: $n=9$; 7,5%) в группе леченых больных (ОР=22; 95% ДИ 8,8–55,5). В тех случаях, когда был диагностирован рак мочевого пузыря, кумулятивная доза циклофосфана в среднем составила 120 г (48 г – в группе без циклофосфана), а средняя длительность терапии – 60 мес (29 мес – в группе без циклофосфана). У пациентов, которые получили суммарно более 80 г циклофосфана, вероятность развития опухоли возрастала на 53%. Латентный период от старта терапии циклофосфаном до развития рака мочевого пузыря в среднем был 156 мес (от 4 до 23 лет). Из 9 больных с опухолью мочевого пузыря трое имели предшествующий геморрагический цистит и четверо – микрогематурию [58].

В ретроспективном контролируемом исследовании встречаемость злокачественных опухолей оценивалась у 208 леченных циклофосфаном пациентов с РА по сравнению с 415 больными, в лечении которых этот препарат не использовался. В течение 5-летнего наблюдения было диагностировано 48 случаев злокачественных опухолей (8 в группе циклофосфана и 40 в контрольной группе). Относительный риск для всех опухолей составил 0,4 (95% ДИ 0,2–0,8), для лимфопролиферативных – 0,7 (95% ДИ 0,1–3,3) [59].

Из 1184 пациентов с РА, которые получали лефлуномид, в течение 1,4 года наблюдения не было выявлено случаев лимфом [54].

Введение в клиническую практику ингибиторов ФНО α послужило новым этапом в изучении взаимосвязи РА и лимфом. В 2002 г. S. Brown и соавт. [60] описали 26 случаев лимфом на фоне лечения ингибиторами ФНО α (18 – этанерцепт, 8 – инфликсимаб). Этанерцепт в большинстве (83%) случаев использовался для лечения РА. 16 лимфопролиферативных заболеваний на фоне этого препарата были представлены неходжкинскими лимфомами (преобладали В-ККЛ), 1 – болезнью Ходжкина, 1 – тимомой. Среди больных, леченных инфликсимабом, 38% имели РА. Из 8 случаев лимфом, диагностированных у этих больных, 5 были неходжкинскими и 3 – болезнью Ходжкина. Частота лимфом при терапии этанерцептом, основываясь на общем количестве больных, получавших этот препарат, составила 19 на 100 тыс. Для пациентов, леченных инфликсимабом, – 6,6 на 100 тыс. Встречаемость лимфом среди сопоставимых по возрасту представителей общей популяции в США составляет 18,3 на 100 тыс. (15,7 на 100 тыс. – для неходжкинских лимфом и 2,6 на 100 тыс. для болезни Ходжкина).

J. Askling и соавт. [8] оценили вероятность онкогематологических заболеваний среди 53 067 больных РА (сведения о лечении в этой группе были недоступны) и 4160 больных РА, леченных антагонистами ФНО α (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб). В первой когорте больных был зарегистрирован 481 (0,9%) случай гематологических неоплазий, риск превышал общепопуляционный в 1,7 раза (95% ДИ 1,5–1,8). Для лимфом, включая хронический лимфолейкоз, риск был увеличен в 1,9 раза (95% ДИ 1,7–2,1), для лейкоза, включая острый и хронический миелоидный, – в 2,1 (95% ДИ 1,7–2,5), но для множественной миеломы риск оказался не увеличенным (ОР=0,8; 95% ДИ 0,6–1,1). В группе больных, получавших ингибиторы ФНО α , зафиксировано 11 (0,3%) гематологических опухолей, риск развития которых, по сравнению с общей популяцией, был выше в 2,1 раза (95% ДИ 1,1–3,8). Риск лимфом, с учетом хронического лимфолейкоза, составил 2,9 (95% ДИ 1,3–5,6), риск лейкоза – 2,0 (95% ДИ 0,2–7,3). При сравнении частоты лимфом между двумя когортами больных РА не обнаружили увеличения вероятности развития лимфом на фоне лечения ингибиторами ФНО α (ОР=1,1; 95% ДИ 0,6–2,1).

Что касается солидных опухолей, то у пациентов, леченных антагонистами ФНО α , их вероятность не превышала таковую без лечения этими препаратами (ОР=0,9; 95% ДИ 0,7–1,2). Так же, как и без лечения блокаторами ФНО α , был повышен риск возникновения рака легкого (ОР=1,8; 95% ДИ 0,9–3,3) и немеланомного рака кожи (ОР=3,6; 95% ДИ 1,8–6,5), по сравнению с общей популяцией [41].

В 2004 г. F. Wolfe и K. Michaud [54] сообщили о трехкратном (95% ДИ 1,7–4,9) риске лимфом ($n=14$; 0,2%), развившихся у 8614 больных РА, в лечении которых был использован либо инфликсимаб, либо этанерцепт. По сравнению с общепопуляционным, риск для инфликсимаба составил 2,2 (95% ДИ 1,0–4,9), для этанерцепта – 3,5 (95% ДИ 1,5–8,4), для МТ – 1,7 (95% ДИ 0,9–3,2), и был равен 1,0 (95% ДИ 0,4–2,5) для больных, не лечен-

ных ни МТ, ни анти-ФНО препаратами. За 1,3 года наблюдения не обнаружено лимфом при лечении анакинрой (n=58). Вне зависимости от вида терапии риск лимфом был 1,9 (95% ДИ 1,3–2,7). В этом исследовании не учтена объективная оценка тяжести РА, использованы только субъективные критерии (шкала боли, общей активности болезни, качества жизни).

Эти же авторы несколько лет спустя, основываясь на большом количестве пациентов, получающих ингибиторы ФНО α (n=10 815), опубликовали данные, которые свидетельствуют об отсутствии доказательств повышения вероятности развития лимфом на фоне анти-ФНО-терапии РА. Так, из 19 591 участника исследования 55% получали биологические агенты и 68% – МТ. Пациенты, которые получали анти-ФНО-терапию, по сравнению с теми, кто не получал таковую, не имели увеличения вероятности развития лимфом (ОР=1,0; 95% ДИ 0,6–1,8). Риск лимфом для пациентов, получающих ингибиторы ФНО и МТ, относительно пациентов, которые получали только МТ, был 1,1 (95% ДИ 0,6–2,0) [61].

Исходя из 5 (0,7%) случаев лимфом, встретившихся у 757 шведских пациентов с РА, леченных инфликсимабом или этанерцептом (длительность наблюдения в среднем 2 года), P. Geborek и соавт. [62] сообщили об увеличении риска в 11,5 раза (95% ДИ 3,5–26,9), по сравнению с общей популяцией. У 800 больных с общепринятой терапией РА вероятность диагностики лимфом (n=2; 0,3%) была выше на 30% (ОР=1,3; 95% ДИ 0,2–4,5). Риск опухолей, исключая лимфомы, был 0,79 (95% ДИ 0,4–1,4) среди пациентов, получающих анти-ФНО-терапию, и 1,4 (95% ДИ 1,1–1,8) в контрольной группе. Результаты этого исследования, как

пишут сами авторы в обсуждении, должны интерпретироваться с осторожностью, поскольку повышенный риск лимфом в группе леченных анти-ФНО-терапией пациентов может объясняться более высокой активностью РА (для отражения активности заболевания применена только шкала HAQ).

В крупном канадском исследовании из 1152 больных РА, леченных биологическими препаратами (этанерцепт – 64%, инфликсимаб – 34%, анакинра – 2%), 55% получали предшествующее лечение МТ, и 39% пациентов продолжали его прием. Группа больных, леченных МТ, составляла 7306 человек. Пациенты, которых лечили биологическими препаратами, имели более тяжелое течение РА (на основании уровня С-реактивного белка, внесуставных проявлений, количества артроцентезов и хирургических вмешательств, предшествующего использования других болезнью-модифицирующих препаратов). Авторы не получили значимого повышения риска при сравнении двух групп: для больных, получающих биологические препараты, риск лимфолифферативных заболеваний был 1,1 (95% ДИ 0,5–2,4), солидных опухолей – 0,9 (95% ДИ 0,7–1,3), относительно пациентов с РА, леченных МТ [63].

В отдельных работах было показано (как уже упоминалось), что активность РА – наиболее значимый фактор риска развития лимфом. Это может служить дополнительным аргументом в пользу иммуносупрессивного лечения РА, для того чтобы редуцировать активность заболевания, что, возможно, не только предотвратит деструкцию суставов, но и, вероятно, предупредит развитие лимфом [13, 20].

ЛИТЕРАТУРА

- Engels E., Cerhan J., Linet M. et al. Immune-related conditions and immune-modulating medications as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2005;162:1153–61.
- 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.
- Gridley G., McLaughlin J.K., Ekblom A. et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:307–11.
- 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.
- Mellemkjaer L., Linet M.S., Gridley G. et al. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur J Cancer* 1996;32:1753–7.
- 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.
- Hakulinen T., Isomaki H., Knekt P. Rheumatoid arthritis and cancer studies based on linking nationwide registries in Finland. *Am J Med* 1985;78(Suppl. 1):29–32.
- Askling J., Forel C.M., 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.
- Hemminki K., Li X., Sundquist K. et al. Cancer risk in hospitalized rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2008;47:698–701.
- Franklin J., Lunt M., Bunn D. et al. Incidence of lymphoma in a large primary-care derived cohort of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:617–22.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Baecklund E., Backlin C., Iliadou A. et al. Characteristics of diffuse large B cell lymphomas in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54:3774–81.
- 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.
- Baecklund E., Sundström C., 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.
- Landgren O., Engels E., Pfeiffer R. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: A population-based case-control study in Scandinavia. *J Nat Cancer Inst* 2006;98(18):1321–30.
- Baecklund E., Ekblom A., Sparen P. et al. Disease activity and risk of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: nested case-control study. *BMJ* 1998;317:180–1.

21. 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.
22. Starkebaum G., Arend W., Nardella F. et al. Characterization of immune complexes and immunoglobulin G antibodies reactive with neutrophils in the sera of patients with Felty's syndrome. *J Lab Clin Med* 1980;96:238–51.
23. Meliconi R., Ugucioni M., Chieco-Bianchi F. et al. The role of interleukin-8 and other cytokines in the pathogenesis of Felty's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:285–91.
24. Freimark B., Lanier L., Phillips J.A. 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(6):1724–9.
25. Lamy T., Loughran T.P. Large granular lymphocyte leukemia. *Cancer Control* 1998;5(1):25–33.
26. Rose M., Berliner N. T-cell large granular lymphocyte leukemia and related disorders. *Oncologist* 2004;9:247–58.
27. Berliner N., Horwitz M., Loughran T. Congenital and acquired neutropenia. *Hematology* 2004;63–79.
28. Samanta A., Grant I., Nichol F. et al. Large granular lymphocytosis associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1988;47:873–5.
29. Newland A.C., Catovsky D., Linch D. et al. Chronic T cell lymphocytosis: a review of 21 cases. *Br J Haematol* 1984;58:433–46.
30. Barton J.C., Prasthofer E.F., Egan M.L. et al. Rheumatoid arthritis associated with expanded populations of granular lymphocytes. *Ann Intern Med* 1986;104:314–23.
31. Loughran T. Clonal diseases of large granular lymphocytes. *Blood* 1993;82:1–14.
32. Dhodapkar M.V., Li C.Y., Lust J.A. et al. Clinical spectrum of clonal proliferations of T-large granular lymphocytes: a T-cell clonopathy of undetermined significance? *Blood* 1994;84:1620–7.
33. Loughran T.P., Starkebaum G., Kidd P. et al. Clonal proliferation of large granular lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1988;31:31–6.
34. Moosig F., Schoch R., Kneba M. T-large granular lymphocyte leukaemia. An important differential diagnosis to Felty's syndrome. *Z Rheumatol* 2006;65(5):447–51.
35. 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.
36. Evans H.L., Burks E., Viswanatha D. et al. Utility of immunohistochemistry in bone marrow evaluation of T lineage large granular lymphocyte leukemia. *Hum Pathol* 2000;31:1266–73.
37. Morice W.G., Kurtin P.J., Tefferi A. et al. Distinct bone marrow findings in T-cell granular lymphocytic leukemia revealed by paraffin section immunoperoxidase stains for CD8, TIA-1, and granzyme B. *Blood* 2002;99:268–74.
38. Kuipers J.G., Jacobs R., Kemper A. et al. TCR1+ large granular lymphocyte proliferation in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1994;14(4):163–8.
39. 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(5):583–9.
40. Fernandez L.A., Pope B., Lee C. et al. Aggressive natural killer cell leukemia in an adult with establishment of an NK cell line. *Blood* 1986;67:925–30.
41. Askling J., Fored C., Brandt L. et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1421–6.
42. Abasolo L., Judez E., Descalzo M.A. et al. Cancer in rheumatoid arthritis: occurrence, mortality, and associated factors in a South European population. *Semin Arthr Rheum* 2008;37(6):388–97.
43. Prior P., Symmons D., Hawkins C. et al. Cancer morbidity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984;43:128–31.
44. Gridley G., McLaughlin J.K., Ekblom A. et al. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(4):307–11.
45. Cibere J., Sibley J., Haga M. Rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. *Arthr Rheum* 1997;40(9):1580–6.
46. Thomas E., Brewster D.H., Black R.J. et al. Risk of malignancy among patients with rheumatic conditions. *Int J Cancer* 2000;88(3):497–502.
47. Smitten A.L., Simon T.A., Hochberg M.C. et al. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2008;10(2):45.
48. Silman A.J., Petrie J., Hazleman B. et al. Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: a 20 year follow up study. *Ann Rheum Dis* 1988;47:988–92.
49. 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.
50. Ellman M.H., Hurwitz H., Thomas C. et al. Lymphoma developing in a patient with rheumatoid arthritis taking low dose weekly methotrexate. *J Rheumatol* 1991;18:1741–3.
51. Georgescu L., Quinn G.C., Schwartzman S. et al. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: association with the disease state or methotrexate treatment. *Semin Arthr Rheum* 1997;26:794–804.
52. Chevrel G., Berger F., Miossec P. et al. Hodgkin's disease and B cell lymphoproliferation in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthr Rheum* 1999;42:1773–6.
53. Hoshida Y., Xu J.X., Fujita S. et al. Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol* 2007;34(2):322–31.
54. 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.
55. 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(6):794–9.
56. Herrinton L., Liu L., Shoor S. et al. Risk of lymphoproliferative cancer among patients with severe rheumatoid arthritis, 1996–2002. *Ann Rheum Dis* 2008;67:574–5.
57. Baltus J.A., Boersma J.W., Hartman A.P. et al. The occurrence of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with cyclophosphamide: a controlled retrospective follow-up. *Ann Rheum Dis* 1983;42:368–73.
58. Radis C.D., Kahl L.E., Baker G.L. et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. *Arthr Rheum* 1995;38(8):1120–7.
59. Van Den Borne B., Landewe R., Houwens I. et al. No increased risk of malignancies and mortality in cyclosporine A-treated patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1998;41(11):1930–77.
60. Brown S.L., Greene M.H., Gershon S.K. et al. Tumor necrosis factor antagonist therapy and lymphoma development: twenty-six cases reported to the Food and Drug Administration. *Arthr Rheum* 2002;46:3151–8.
61. Wolfe F., Michaud K. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthr Rheum* 2007;56(5):1433–9.
62. Geborek P., Bladstrom A., Turesson C. et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005;64:699–703.
63. Setoguchi S., Solomon D.H., Weinblatt M.E. et al. Tumor necrosis factor alpha antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54(9):2757–64.