

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ РЕВМАТОЛОГИИ
ИМЕНИ В. А. НАСОНОВОЙ»

На правах рукописи

Чальцев Богдан Дмитриевич

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
БОЛЕЗНИ ШЁГРЕНА, АССОЦИИРОВАННОЙ
С АНТИЦЕНТРОМЕРНЫМИ АНТИТЕЛАМИ**

Специальность 14.01.22 — Ревматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор В. И. Васильев

Москва — 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	5
Введение	8
Глава 1. Обзор литературы	13
1.1. Аутоантитела при болезни Шёгрена	13
1.2. Клинико-лабораторные ассоциации антицентромерных антител	15
1.2.1. Влияние антицентромерных антител на лабораторные и иммунологические параметры при болезни Шёгрена	16
1.2.2. Влияние антицентромерных антител на клинические характеристики болезни Шёгрена	17
1.2.3. АЦА-позитивная болезнь Шёгрена и системная склеродермия	18
1.2.4. Ассоциация антицентромерных антител и лимфопролиферативных заболеваний при болезни Шёгрена и системной склеродермии	20
1.2.5. Ассоциация антицентромерных антител и аутоиммунных заболеваний печени при болезни Шёгрена и системной склеродермии	24
1.3. Аутоантигены и методика определения антицентромерных антител	25
1.4. Критерии болезни Шёгрена и антицентромерные антитела	26
1.5. Лечение болезни Шёгрена	28
Глава 2. Материалы и методы исследования	31
2.1. Материал исследования	31
2.2. Методы исследования	33
2.3. Методы статистической обработки данных	34
Глава 3. Результаты исследования	36
3.1. Сравнительная характеристика АЦА-позитивных пациентов с БШ, сочетанием БШ и ССД и изолированной ССД (1, 2 и 3 группы)	36
3.1.1. Демографическая характеристика пациентов в исследуемых группах	36
3.1.2. Сравнительная характеристика лабораторных отклонений в исследуемых группах	36
3.1.3. Сравнительная характеристика железистых проявлений в исследуемых группах	37
3.1.4. Сравнительная характеристика внежелезистых проявлений в исследуемых группах	39
3.1.5. Частота «склеродермических» изменений в исследуемых группах	40

3.2. Сравнительная характеристика пациентов с АЦА-позитивной БШ и пациентов с классическим вариантом БШ (1 и 4 группы)	43
3.2.1. Демографическая характеристика пациентов	43
3.2.2. Частота встречаемости основных иммунологических и лабораторных отклонений	44
3.2.3. Частота железистых проявлений	45
3.2.4. Частота внежелезистых проявлений	46
3.2.5. Частота изменений «склеродермического» спектра	46
3.3. Поражение печени у пациентов с АЦА-позитивной БШ	47
3.3.1. Общая характеристика поражений печени в исследуемой группе	47
3.3.2. Характеристика аутоиммунных поражений печени у пациентов с АЦА-позитивной БШ	48
3.3.2.1. Демографическая характеристика пациентов с аутоиммунными поражениями печени в исследуемой группе	48
3.3.2.2. Иммунологические и лабораторные отклонения у пациентов с аутоиммунными поражениями печени в исследуемой группе	49
3.3.2.3. Клиническая характеристика аутоиммунных поражений печени в исследуемой группе	50
3.4. Лимфопролиферативные заболевания у АЦА-позитивных пациентов	54
3.4.1. Общая характеристика АЦА-позитивных пациентов с лимфомами	54
3.4.2. Признаки лимфопролиферации у АЦА-позитивных пациентов с БШ	55
3.4.3. Характеристика пациентов с АЦА-позитивной БШ и лимфомами (1 группа)	62
3.4.3.1. Демографические характеристики	62
3.4.3.2. Терапия до диагностики лимфом	63
3.4.3.3. Клиническая характеристика пациентов с лимфомами	64
3.4.3.4. Лабораторная характеристика пациентов с лимфомами	65
3.4.4. Сравнительная характеристика лимфом у пациентов с АЦА-позитивной и классической болезнью Шёгрена (1 и 4 группы)	67
Глава 4. Обсуждение полученных результатов	69
Выводы	84
Практические рекомендации	85
Библиографический список	87
Приложения	104

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АВ-блокада** — атриовентрикулярная блокада
- АЗ** — аутоиммунные заболевания
- АИГ** — аутоиммунный гепатит
- АИТ** — аутоиммунный тиреоидит
- АЛТ** — аланинаминотрансфераза
- АМА** — антимитохондриальные антитела
- АНА** — антинуклеарные антитела
- Анти-La** — антитела к La/SS-B
- Анти-Ro** — антитела к Ro/SS-A
- Анти-Sc170** — антитела к топоизомеразе-I
- Анти-ДНК** — антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте
- Анти-РНКП-III** — антитела к РНК полимеразе III
- Анти-РNP70** — антитела к рибонуклеопротеину 70
- Анти-ТГ** — антитела к тиреоглобулину
- Анти-ТПО** — антитела к тиреопероксидазе
- АНФ-HEp-2** — антинуклеарный фактор на клеточной линии HEp-2
- АНЦА** — антинейтрофильные цитоплазматические антитела
- АСТ** — аспаратаминотрансфераза
- АФЛ** — антифосфолипидные антитела
- АЦА** — антицентромерные антитела
- АЦЦП** — антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
- Белок ВJ** — белок Бенс-Джонса
- БШ** — болезнь Шёгрена
- ВГЛУ** — внутригрудные лимфоузлы
- ВОЗ** — Всемирная организация здравоохранения
- ВРВП** — варикозное расширение вен пищевода
- ГГТП** — гаммаглутамилтранспептидаза
- ГИБП** — генно-инженерные биологические препараты
- ГК** — глюкокортикоиды
- ДВККЛ** — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома
- ЖКБ** — желчнокаменная болезнь
- ЖКТ** — желудочно-кишечный тракт
- ИПЛ** — интерстициальное поражение легких

- ИФА** — иммуноферментный анализ
- КТВР** — компьютерная томография высокого разрешения
- КФК** — креатинфосфокиназа
- ЛАГ** — легочная артериальная гипертензия
- ЛГИ** — лимфогистиоцитарная инфильтрация
- ЛДГ** — лактатдегидрогеназа
- ЛМЗ** — лимфома маргинальной зоны
- ЛПЗ** — лимфопролиферативные заболевания
- ЛЭП** — лимфоэпителиальные поражения
- ЛЭС** — лимфоэпителиальный сиалоаденит
- МСЖ** — малые слюнные железы
- МСКТ** — мультиспиральная компьютерная томография
- НЛМЗ** — нодальная лимфома маргинальной зоны
- НРИФ** — реакция непрямой иммунофлюоресценции
- НХЛ** — неходжкинские лимфомы
- ОБП** — органы брюшной полости
- ОГК** — органы грудной клетки
- ОУСЖ** — околоушные слюнные железы
- ПБХ** — первичный билиарный холангит
- ПМ** — полимиозит
- ПНЧСЖ** — поднижнечелюстные слюнные железы
- ПТИ** — протромбиновый индекс
- ПХТ** — полихимиотерапия
- ПЦР** — полимеразная цепная реакция
- РА** — ревматоидный артрит
- РЗ** — ревматические заболевания
- РКИ** — рандомизированные контролируемые исследования
- РНП** — рибонуклеопротеин
- РТМ** — ритуксимаб
- РФ** — ревматоидный фактор
- СДЛА** — систолическое давление в легочной артерии
- СЗСТ** — смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа)
- СКВ** — системная красная волчанка
- СКК** — сухой кератоконъюнктивит
- СМК** — смешанная моноклональная криоглобулинемия

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СПК — смешанная поликлональная криоглобулинемия

СРБ — С-реактивный белок

ССД — системная склеродермия

СШ — синдром Шёгрена

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФВД — функция внешнего дыхания

ФР — феномен Рейно

ФЭМ — фиброзэластометрия

ХС — холестерин

ЩФ — щелочная фосфатаза

ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия

ЭКГ — электрокардиография

ЭНМГ — электронейромиография

ЭхоКГ — эхокардиография

ACR — American College of Rheumatology (Американская коллегия ревматологов)

CREST-синдром — кальциноз, феномен Рейно, эзофагит, склеродактилия, телеангиоэктазии

DLCO — диффузионная способность углекислого газа

EULAR — European League Against Rheumatism (Европейская противоревматическая лига)

IgA — иммуноглобулин класса А

IgG — иммуноглобулин класса G

IgM — иммуноглобулин класса M

MALT-лимфома — лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками

mIg — моноклональные иммуноглобулины

Д-MALT-лимфома — диссеминированная MALT-лимфома

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Болезнь Шёгрена (БШ) — хроническое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся образованием широкого спектра различных аутоантител, характеризующееся прогрессирующей лимфоплазмочитарной инфильтрацией секретирующих эпителиальных желёз и повышенным риском лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) [4]. Заболевание дебютирует с органоспецифических аутоиммунных нарушений (аутоиммунная экзокринопатия), вовлекая в процесс преимущественно слюнные / слёзные железы с развитием ксеростомии и сухого кератоконъюнктивита (СКК) [4, 70, 121]. Прогрессирование заболевания ведёт к развитию различных системных поражений, включающих суставно-мышечные, лёгочные, гастроинтестинальные, гематологические, почечные, сосудистые, неврологические проявления с развитием в 11–25 % случаев неходжкинских лимфом (НХЛ) при отсутствии терапии [4; 7–9; 15; 20].

До 80-х годов 20-го столетия БШ относили к редким заболеваниям, однако после разработки стоматологических, офтальмологических, стандартизированных иммунологических и эпидемиологических методов исследования ревматических заболеваний (РЗ) БШ занимает второе место после ревматоидного артрита (РА) в группе системных аутоиммунных РЗ по распространенности в популяции [90; 148; 186]. При этом БШ занимает особое положение среди РЗ, поскольку её прогрессирование зачастую приводит к развитию ЛПЗ [9; 18; 188; 196], которые в настоящее время являются основной причиной смерти пациентов с БШ [5; 47; 96; 141]. Среди РЗ БШ наиболее часто является компонентом полиаутоиммунных состояний [29], то есть сочетается с РА, системной красной волчанкой (СКВ), системной склеродермией (ССД), полимиозитом (ПМ), хроническими гепатобилиарными и другими аутоиммунными заболеваниями, а также отдельными стоматологическими / офтальмологическими проявлениями, характерными для БШ, выявляются при этих заболеваниях и рассматриваются как синдром Шёгрена (СШ) [23; 31]. Наиболее широко используемые в лечении РЗ глюкокортикоиды, метотрексат, аминохинолиновые препараты, азатиоприн, лефлуноמיד, сульфасалазин не останавливают прогрессирование БШ/СШ и не снижают частоту развития НХЛ как при БШ, так и СШ [4; 47; 81]. Поэтому выявление БШ/СШ у пациентов с другими РЗ непременно должно сказываться на выборе оптимальной терапевтической тактики. Учитывая вышеизложенное, значимость оптимальной диагностики и лечения БШ/СШ крайне высока в практике ревматолога.

Полагают, что визитной карточкой БШ являются анти-Ro/La-антитела [67], однако описаны субтипы БШ, при которых данные аутоантитела могут отсутствовать [38; 134; 177], в таких случаях зачастую возникает гиподиагностика БШ, что приводит к неадекватной терапии и развитию осложнений. Одним из таких субтипов является БШ, ассоциированная с антицентромерными антителами (АЦА). Несмотря на то что АЦА при БШ были впервые описаны ещё в XX веке [187] и по различным данным встречаются в 3–27 % случаев БШ [38], в настоящее время АЦА-позитивным пациентам зачастую не проводится обследование для исключения БШ/СШ ввиду того, что АЦА рассматриваются как высокоспецифичный маркёр лимитированной формы ССД [1; 185].

В последние десятилетия отмечался значительный прогресс лабораторных методов исследования, что, безусловно, позитивно сказывается на ранней диагностике РЗ, однако, полностью полагаясь на лабораторные тесты, врачи зачастую недооценивают значимость обнаружения характерных клинических проявлений для постановки диагноза. В реальной клинической практике данная тенденция приводит к гипердиагностике различных РЗ при обнаружении тех или иных аутоантител, даже при отсутствии достоверных клинических признаков. Наиболее ярким примером подобного диссонанса между повышением качества обследования и снижением достоверности диагностики и является использование АЦА для подтверждения диагноза ССД, которые были впервые описаны 40 лет назад [132], но на настоящий момент убедительного подхода к дифференциальной диагностике АЦА-позитивных пациентов так и не сформировано. В большинстве руководств АЦА представлены как высокоспецифичный маркёр ССД [1, 185] и в ряде случаев врачи считают их наличие достаточным основанием для подтверждения данного диагноза, даже при отсутствии типичных для ССД проявлений.

Фенотипирование многих системных РЗ, при которых также выявляется широкий спектр иммунологических нарушений, осуществляется на основании обнаружения определенного типа аутоантител и ассоциированных с ним клинических особенностей. Подобный подход не применяется в отношении БШ, но в то же время представляется целесообразным, учитывая ярко выраженную гетерогенность клинических и иммунологических проявлений данного заболевания.

Принимая во внимание все вышесказанное, вопросы оптимизации диагностики и фенотипирования БШ, описание особенностей АЦА-ассоциированного субтипа, а также разработка подходов к дифференциальной диагностике АЦА-позитивных пациентов представляются крайне актуальными.

Цель диссертационного исследования — изучить клинические и лабораторные особенности пациентов с болезнью Шёгрена, высокопозитивных по антицентромерным антителам.

Достижение данной цели обусловило постановку и решение следующих **задач**:

1. Дать клинико-лабораторную характеристику пациентов с БШ и высоким титром АЦА.
2. Сравнить клинические и лабораторные проявления в трех группах АЦА-позитивных пациентов: с изолированной БШ, сочетанием БШ и ССД, изолированной ССД.
3. Сравнить клинические и лабораторные проявления в двух группах пациентов с БШ: с АЦА и без них.
4. Выявить частоту развития и охарактеризовать клинико-лабораторные, морфологические, иммуноморфологические и молекулярные особенности ЛПЗ у пациентов с БШ и АЦА.
5. Оценить частоту, клинико-лабораторные и гистологические особенности поражений печени у пациентов с БШ и АЦА.

Научная новизна диссертационного исследования. Впервые в России приведена подробная клинико-лабораторная характеристика пациентов с БШ и АЦА, выявлены особенности, позволяющие выделить данную форму как самостоятельный субтип заболевания. Произведено сравнение клинико-лабораторных особенностей пациентов данной группы и пациентов с классической АЦА-негативной БШ.

Впервые в мире приведена подробная клинико-лабораторно-морфологическая характеристика ЛПЗ при БШ с АЦА, выявлены предикторы их развития в данной группе пациентов, приведена сравнительная характеристика лимфом при АЦА-позитивной и классической БШ. Приведено первое в мире описание MALT-лимфомы слюнных желёз с трансформацией в ДВККЛ желудка у пациентки с БШ и АЦА при длительном наблюдении. Впервые установлено, что процентное и абсолютное снижение количества CD19+В-клеток в периферической крови может являться предиктором развития MALT-лимфом при БШ/СШ.

Впервые в мировой практике представлена подробная клинико-лабораторная и морфологическая характеристика аутоиммунных поражений печени у пациентов с БШ и АЦА, оценена частота первичного билиарного холангита (ПБХ) и аутоиммунного гепатита (АИГ) в данной группе, охарактеризованы их течение и тяжесть, а также выделен эпителиит билиарных протоков в рамках БШ в качестве самостоятельного патологического процесса, не зависящего от ПБХ.

Практическая значимость. Исследование представляет подробную характеристику клинических и лабораторных особенностей АЦА-ассоциированной БШ, которая позволит снизить гиподиагностику этого субтипа заболевания в клинической практике и улучшит подходы к терапии данной категории больных.

Представлена подробная характеристика лимфом и выявлены предикторы лимфопрролиферации при БШ с АЦА, что позволит диагностировать данное осложнение на более ранних стадиях и избежать трансформации индолентных лимфом в высокоагрессивные.

Выявлен спектр поражений печени, охарактеризованы их особенности и течение при БШ с АЦА, что позволит правильно оценить различные варианты поражений гепатобилиарной системы и назначить оптимальный вариант терапии.

Разработан алгоритм дифференциальной диагностики АЦА-позитивных пациентов, который позволит на ранних стадиях диагностировать ассоциированные с данными аутоантителами заболевания.

На защиту выносятся следующие **положения диссертационного исследования, обладающие научной новизной:**

1. БШ, ассоциированная с АЦА, является самостоятельным субтипом БШ, значительно отличающимся от классического варианта заболевания.

2. Пациенты с БШ и АЦА характеризуются низкой частотой обнаружения характерных для классического варианта БШ лабораторных и клинических проявлений, что может приводить к гиподиагностике данного субтипа заболевания при использовании классификационных критериев ACR 2012 и ACR/EULAR 2016.

3. БШ, ассоциированная с АЦА, характеризуется повышенным риском развития аутоиммунных поражений печени, лимитированной формы ССД и ЛПЗ.

4. Аутоиммунные поражения печени при БШ с АЦА характеризуются лёгким медленнопрогрессирующим течением и в большинстве случаев представлены ПБХ или эпителиитом билиарных протоков при БШ.

5. Лимфомы при АЦА-позитивной и АЦА-негативной БШ развиваются с одинаковой частотой и связаны с прогрессированием железистых проявлений БШ.

Непосредственное участие автора в получении научных результатов. Автором проведен анализ данных медицинской литературы, посвящённой исследуемой проблеме, подробно изложенный в литературном обзоре. В соответствии с целью работы определены критерии включения, задачи исследования, материалы и необходимые методы исследования. Автор проводил набор пациентов, осуществлял обследование, лечение и динамическое наблюдение в соответствии с планом исследования, создал и

заполнил специальную электронную базу для ввода данных. Полученные результаты были обобщены, проанализированы и статистически обработаны, сопоставлены с данными других исследователей, на основании чего были сформулированы выводы и практические рекомендации, разработан алгоритм дифференциальной диагностики АЦА-позитивных пациентов.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены и используются в работе клиники ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, диагностическом отделении МЕДСИ, «Центре лечения суставов и сердца» с целью диагностики и лечения АЦА-позитивной БШ. Материалы диссертации используются при проведении практических занятий и чтении лекций врачам-ординаторам.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских и международных конгрессах и конференциях: Российском конгрессе лабораторной медицины (2017 г.), Всемирном симпозиуме по болезни Шёгрена в Вашингтоне (2018 г.), Всероссийской школе ревматологов (2019 и 2020 гг.), EULAR (2020 г.).

Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой 08.12.2021.

Публикации. Полученные в ходе исследования выводы и предложения нашли отражение в восьми статьях в периодических изданиях, включенных в перечень ВАК при Минобрнауки России, а также в тезисах и материалах международных конгрессов ревматологов EULAR 2017, 2018, 2019, 2020 и 2021 гг. и Всемирного симпозиума по болезни Шёгрена в Вашингтоне в 2018 г.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 105 страницах и состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 23 отечественных и 175 зарубежных источников, и одного приложения. Диссертация содержит 25 таблиц и восемь рисунков.

Этический комитет. Проведение исследования одобрено 30 декабря 2017 г. Комитетом по этике при ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

БШ — это хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, сопровождающееся поражением слюнных и слёзных желёз с развитием различных системных проявлений и высокой частотой развития экстранодальных В-клеточных мелкоклеточных лимфом из лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT-лимфома), преимущественно в слюнных / слёзных железах, а также желудке и лёгких [4; 7; 8]. БШ может протекать как самостоятельное заболевание (первичный синдром Шёгрена) или ассоциироваться с такими системными заболеваниями, как РА, СКВ, ССД, ПБХ, АИГ (вторичный синдром Шёгрена) [4; 120].

1.1. Аутоантитела при болезни Шёгрена

Гиперпродукция аутоантител против специфических ядерных аутоантигенов является ключевой патогенетической, а соответственно, и диагностической характеристикой БШ [145]. Наиболее часто при БШ обнаруживаются антинуклеарные антитела (АНА), антитела к -Ro/SSA- и -La/SSB-антигенам, а также ревматоидный фактор (РФ) [4; 121; 177]. В классификационных критериях синдрома Шёгрена (СШ) Американской коллегии ревматологов (ACR) 2012 года в качестве серологического критерия предлагается обнаружение позитивных анти-Ro/SSA- и / или анти-La/SSB-антител либо позитивных титров РФ и АНА [162] (см. *прил. 2*). В классификационные критерии Американской коллегии ревматологов и Европейской противоревматической лиги (ACR / EULAR) 2016 года в качестве серологического критерия включены лишь антитела к Ro/SSA-антигену [161] (см. *прил. 2*). Хотя антитела к Ro/SSA и La/SSB-антигенам и обнаруживаются в 60–80 % случаев заболевания [4; 177], существует множество сообщений об обнаружении атипичных аутоантител при данном заболевании. В одних случаях серопозитивность по данным аутоантителам не имеет существенной клинической значимости, а в других стойко ассоциирована со специфическим фенотипом заболевания, не совсем характерным для классической БШ. Так, в 2006 г. М. Ramos-Casals и соавт. проанализировали 402 пациентов с БШ и у 20 % из них обнаружили «атипичные» для данного заболевания аутоантитела, наиболее частыми из которых были антифосфолипидные антитела (АФЛ), антитела к ДНК, антинейтрофильные

цитоплазматические антитела (АНЦА), антитела к рибонуклеопротеину (РНП), АЦА [145]. АФЛ и АНЦА при БШ имели клиническую значимость только в 10 % случаев их обнаружения. Напротив, АЦА, антитела к ДНК и РНП стойко ассоциировались со специфическими клиническими особенностями течения заболевания, при этом большинство пациентов, позитивных по данным аутоантителам, даже при длительном наблюдении не удовлетворяли критериям диагностики СКВ, ССД или других перекрестных форм ревматических заболеваний.

Установлено, что, как и при других аутоиммунных заболеваниях, таких как РА [64], СКВ [35], ССД [1], аутоантитела при БШ могут выявляться за много лет до клинической манифестации заболевания [67]. Показано, что серопозитивность по тому или иному типу аутоантител при БШ (так же, как и при РА, СКВ или ССД) ассоциирована с определенными клиническими фенотипами заболевания, оказывая влияние на его течение и прогноз (табл. 1).

Таблица 1

**Ассоциация между иммунологическими параметрами
и клиническими проявлениями при болезни Шёгрена**

Аутоантитела	Частота выявления, %	Клинические проявления
Анти-Ro/SS-A	60–80 %	<ul style="list-style-type: none"> - молодой возраст - выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация МСЖ - выраженные ксеростомия и ксерофтальмия - рецидивирующие паротиты - внежелезистые проявления - ассоциация с крупноклеточной лимфомой и миеломной болезнью - врожденная АВ-блокада - неонатальная волчанка - поликлональная гипергаммаглобулинемия - повышение уровня поликлональных IgG, IgA - лейкопения - overlap-синдром с СКВ
Анти-La/SS-B	25–40 %	<ul style="list-style-type: none"> - поликлональная гипергаммаглобулинемия - повышение поликлональных IgG, IgA - криоглобулинемия - врожденная АВ-блокада - неонатальная волчанка
РФ	36–74 %	<ul style="list-style-type: none"> - молодой возраст - внежелезистые проявления - сочетание с РА - увеличение слюнных желёз - ассоциация с MALT-лимфомой - криоглобулинемия
Криоглобулины	9–15 %	<ul style="list-style-type: none"> - внежелезистые проявления (васкулит, нейропатия, нефрит, артралгии) - РФ, антиRo, антиLa, снижение С3/С4, моноклональная секрция - MALT-лимфома, ДВККЛ
АЦА	3–27 %	<ul style="list-style-type: none"> - более пожилой возраст пациентов - сочетание с ССД / ПБХ - более низкая частота выявления Ro/La антител, РФ, поликлональной гипергаммаглобулинемии, повышения поликлонального IgG, лейкопении

		- феномен Рейно - повышенный риск MALT-лимфомы (?) - более низкий риск поражения почек и периферической нервной системы - более выраженная железистая дисфункция (?)
АМА	3–10 %	- сочетание с ПБХ
Анти-РНП70	2 %	- сочетание с ССД/СКВ - артриты / артралгии - выраженная ксеростомия
анти-М3R-антитела	11 %	- ксеростомия и ксерофтальмия
анти-СА2-антитела	12,5–20,8%	- почечный канальцевый ацидоз
анти-альфа-фодрин-антитела	50–90 %	- ксеростомия, ксерофтальмия - вовлечение ЦНС - ассоциация с СШ и СКВ

Список сокращений: анти-Ro/SS-A — антитела к Ro/SS-A; анти-La/SS-B — антитела к La/SS-B; МСЖ — малая слюнная железа; СКВ — системная красная волчанка; АВ-блокада — атриовентрикулярная блокада; РФ — ревматоидный фактор; РА — ревматоидный артрит; MALT-лимфома — экстранодальная В-клеточная лимфома, развивающаяся из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками; АЦА — антицентромерные антитела; ССД — системная склеродермия; ПБХ — первичный билиарный холангит; АМА — антимитохондриальные антитела; анти-РНП70 — антитела к рибонуклеопротеину 70; анти-М3R — антитела к мускариновым рецепторам 3 типа, анти-СА2-антитела — антитела к карбоангидразе 2 типа; ЦНС — центральная нервная система; ДВККЛ-диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома. Таблица адаптирована из источников [4; 8; 38; 39; 67; 120; 121; 177].

Среди представленных в *табл. 1* иммунофенотипов БШ большой интерес представляет субтип с АЦА, ведь в реальной клинической практике серопозитивность по АЦА, как правило, априори расценивается врачами-ревматологами в качестве признака ССД, в то время как согласно литературным данным даже при длительном наблюдении только у четверти позитивных по АЦА пациентов с достоверной БШ развивается лимитированная форма ССД [44; 173], и данный субтип БШ отличается от классического по целому ряду клинико-лабораторных параметров. Вышеуказанные факты поднимают вопрос о необходимости включения АЦА в число аутоантител, патогенетически связанных с БШ.

1.2. Клинико-лабораторные ассоциации антицентромерных антител

АЦА были открыты в 1980 г. Mогоi Y. и соавт. [132] и наиболее часто описывались при лимитированной форме ССД, в особенности с чертами CREST-синдрома (кальциноз, феномен Рейно (ФР), эзофагит, склеродактилия, телеангиоэктазии) и дигитальными ишемическими язвами [1; 16; 94]. При данной форме ССД АЦА ассоциированы с более

низким риском возникновения интерстициального поражения лёгких (ИПЛ) и острой склеродермической почки, но более высоким риском возникновения лёгочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в сравнении с диффузной формой ССД [1; 16; 94]. Также АЦА описаны при БШ, ПБХ, СКВ, РА, феномене Рейно и некоторых опухолях [38]. Ряд авторов, основываясь на описании случаев возникновения изолированной дигитальной гангрены у АЦА-положительных некурящих пациентов без признаков ССД, сахарного диабета и артериальной гипертензии [43; 66; 80], связывают АЦА с периферической сосудистой окклюзивной болезнью и предполагают, что АЦА являются не только аутоантителами-маркерами, но и напрямую участвуют в патогенезе сосудистого эндотелиального повреждения [43]. Данное предположение находит подтверждение в работах Ahmed S. и соавт. [26], которые в 2006 г. обнаружили, что эндотелиальные клетки кожи человека под воздействием сыворотки, содержащей АЦА, демонстрируют повышенный апоптоз, высокую экспрессию генов, связанных с апоптозом и развитием фиброза, а также пониженную экспрессию генов, стимулирующих ангиогенез. Более того, по данным ряда исследований с длительным наблюдением за АЦА-положительными пациентами, серопозитивность по АЦА вовсе не гарантирует наличие какого-либо заболевания [108; 169].

1.2.1. Влияние антицентромерных антител на лабораторные и иммунологические параметры при болезни Шёгрена. Частота выявления АЦА при БШ по различным данным варьирует от 3 до 27 % [38; 39; 44; 51; 85; 103; 106; 109; 134; 138; 154; 173; 187]. Как уже было упомянуто выше, серопозитивность по АЦА при БШ не просто имеет место в некоторых случаях, а также ассоциирована со специфическим клиническим вариантом течения заболевания. В гендерном отношении отличий от классической БШ не отмечено, болеют преимущественно женщины [38; 39; 138], однако в большинстве случаев диагноз БШ у АЦА-положительных пациентов устанавливается в возрасте 50–60 лет [38; 39], тогда как у АЦА-негативных — в возрасте 20–40 лет [23]. По данным абсолютного большинства исследований, серопозитивность по АЦА при БШ ассоциирована с достоверно более низкой частотой обнаружения антител к -Ro/SSA- и -La/SSB, РФ, гипергаммаглобулинемии, повышенного уровня IgG [38; 39; 44; 51; 85; 109; 138; 154; 173]. Katano K. и соавт. [103], Caramashi P. и соавт. [51] обнаружили более низкую частоту лейкопении в группе пациентов с БШ и АЦА, однако Bournia V. и соавт. [44], Ваг А. и соавт. [38] не смогли отметить подобную закономерность. Различий по частоте выявления гипокплементемии между АЦА-положительной и АЦА-негативной БШ не наблюдалось [38]. В доступной литературе нам не удалось найти данных о частоте выявления криоглобулинемии и повышенного уровня IgM при БШ, ассоциированной с АЦА, в сравнении с классической БШ. Сравнительная характеристика основных

лабораторных и иммунологических признаков пациентов с БШ и АЦА, по литературным данным зарубежных исследований, приведена в *табл. 2*.

Таблица 2

Частота основных лабораторных и иммунологических признаков пациентов с БШ и АЦА, по зарубежным данным, %

Признак	Автор						
	C. Baldini и соавт. [39]	P. G. Vlachoyia и соавт. [187]	V. K. Bournia и соавт. [44]	H. Nakamura и соавт. [134]	K. E. Lee и соавт. [109]	A. Baer и соавт. [38]	Notarstefano и соавт. [138]
антиRo+	22	57,1	30	0	54,5	29	29
антиLa+	7,3	14,2	15	0	9,1		3,6
РФ+	41,5	нд	25	нд	30	39	32
Повышение СОЭ	17,1	нд	нд	нд	нд	нд	нд
Лейкопения	19,5	нд	10	нд	нд	16	нд
Гипергаммаглобулинемия	20	нд	25	нд	нд	нд	11
Снижение С4	7,7	нд	0	нд	нд	12	9
Повышение уровня IgG	нд	нд	нд	0	нд	30	нд
Моноклональная секрция	нд	нд	нд	нд	нд	нд	15

Список сокращений: РФ — ревматоидный фактор; анти-Ro/SS-A — антитела к Ro/SS-A; анти-La/SS-B — антитела к La/SS-B; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; АМА — антимитохондриальные антитела, нд — нет данных.

1.2.2. Влияние антицентромерных антител на клинические характеристики болезни Шёгрена. С клинической точки зрения серопозитивность по АЦА при БШ ассоциирована с более низким риском поражения почек, но более высоким риском поражения печени, а именно более высокой частотой возникновения аутоиммунных гепатобилиарных заболеваний [154; 160] и выявления антимитохондриальных антител (АМА) [160; 193]. По данным одних авторов, частота выявления аутоиммунного тиреоидита (АИТ) и атрофического гастрита в группе пациентов с БШ и АЦА была выше в сравнении с группой пациентов с БШ без АЦА [109]; по данным других — различий в частоте выявления данных состояний в этих группах не было [44; 193]. Salliot С. и соавт. [154], Saramashi Р. и соавт. [51] указывают на более высокую частоту обнаружения периферической нейропатии в случае серопозитивности по АЦА при БШ, в то время как в работах Bournia V. и соавт. [44], Baer A. и соавт. [38] подобная ассоциация не наблюдалась. Ряд авторов [38; 109] при БШ в группе АЦА-позитивных пациентов отмечали более выраженную железистую дисфункцию по сравнению с АЦА-негативными пациентами. Сравнительная характеристика основных железистых и внежелезистых проявлений в группе пациентов с БШ и АЦА по зарубежным данным приведена в *табл. 3*.

**Частота основных железистых и внежелезистых проявлений
в группе пациентов с БШ и АЦА, по данным зарубежных исследований, %**

Признак	Автор						
	C. Baldini и соавт. [39]	P. G. Vlachoyiannopoulos и соавт. [187]	V. K. Bourina и соавт. [44]	H. Nakamura и соавт. [134]	K. E. Lee и соавт. [109]	A. Vagen и соавт. [38]	Notarstefano и соавт. [138]
Железистые проявления							
Ксеростомия	97,5	100	95	72,9	нд	95	89
ПП по УЗИ	нд	Нд	нд	нд	нд	нд	65
Сиалоаденит по биопсии МСЖ	100	100	94,7	100	100	71	нд
Рецидивирующий паротит	нд	Нд	нд	нд	нд	нд	32
Стойкое увеличение ОУСЖ	31,7	28,5	15	нд	0	22	нд
Гиполакримия	100	100	64,3	56,3	90,9	71	96
СКК	нд	100	72,7	нд	нд	нд	86
Внежелезистые проявления							
ПБХ	4,9	нд	15	нд	нд	нд	нд
Поражение почек	0	нд	0	нд	0	нд	нд
Поражение лёгких	14,6	80	10	нд	0	нд	18
АИТ	36,6	нд	5	нд	36,4	нд	нд
КВ	нд	нд	0	нд	нд	нд	нд
Лимфопролиферативные заболевания							
MALT-лимфома СЖ	14,6	нд	0	0	0	нд	7
Д-MALT-лимфома	нд	нд	0	0	0	нд	нд

Список сокращений: ПП — паренхиматозный паротит; УЗИ — ультразвуковое исследование; МСЖ — малая слюнная железа; ОУСЖ — околоушные слюнные железы; MALT-лимфома — экстранодальная В-клеточная лимфома, развивающаяся из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками; СКК — сухой кератоконъюнктивит; ПБХ — первичный билиарный холангит; АИГ — аутоиммунный гепатит; АИТ — аутоиммунный тиреоидит; РА — ревматоидный артрит; КВ — криоглобулинемический васкулит; Д-MALT-лимфома — диссеминированная MALT-лимфома (генерализованная лимфома маргинальной зоны); нд — нет данных.

1.2.3. АЦА-позитивная болезнь Шёгрена и системная склеродермия. Подавляющее большинство авторов при сравнении групп АЦА-позитивных и АЦА-негативных пациентов с БШ обращают внимание на достоверно более высокую частоту обнаружения у первых ФР, склеродактилии, телеангиэктазий, дисфагии, капилляроскопических изменений склеродермического типа [38; 39; 44; 138]. Данный факт вызывает немало дискуссий на предмет того, является ли БШ с АЦА самостоятельной нозологической единицей или же представляет собой сочетание классической БШ и лимитированной формы ССД [38; 44]. В

2010 г. Bournia V. и соавт. [44] провели исследование, в ходе которого проанализировали и сравнили группы пациентов с АЦА-позитивной БШ, АЦА-негативной БШ и АЦА-позитивной ССД. В группе АЦА-позитивной БШ чаще выявлялись ФР и дисфагия, чем при АЦА-негативной БШ, однако отмечалась более низкая частота кальциноза, телеангиэктазий, отёка кистей, склеродактилии, ФР, дигитальных язвочек и гастроэзофагеального рефлюкса в сравнении с группой АЦА-позитивной ССД. На основании полученных данных авторы делают вывод, что АЦА-позитивная БШ представляет собой промежуточное состояние между классической БШ и лимитированной формой ССД. ЛАГ, выявляемая при лимитированной форме ССД в 10 % случаев, при БШ описывается казуистически редко [14; 108], однако, учитывая то, что в реальной клинической практике серопозитивность по АЦА априори принято считать признаком лимитированной формы ССД, частота выявления ЛАГ при АЦА-позитивной БШ может быть гораздо выше, поэтому в отношении этого признака необходимы дальнейшие исследования. В 2016 г. Baer A. и соавт. [38] в когортном исследовании проанализировали 1 361 пациента с БШ, 82 из которых (6 %) оказались АЦА-позитивными. В свою очередь, в группе АЦА-позитивной БШ только 14 пациентов (17 %) при ретроспективном анализе удовлетворяли критериям ССД ACR/EULAR 2013 г. [184].

Следует подчеркнуть, что, по данным литературы, даже при длительном наблюдении, достоверная ССД развивается только у четверти пациентов с АЦА-позитивной БШ, хотя большинство из них и имеет определенные симптомы склеродермического спектра [44; 173]. Сравнительная характеристика частоты изменений склеродермического спектра в группе пациентов с БШ и АЦА по данным зарубежных исследований приведена в *табл. 4*.

Таблица 4

Частота изменений «склеродермического» спектра в группе пациентов с БШ и АЦА, по данным зарубежных исследований, %

Признак	Автор						
	C. Baldini и соавт. [39]	P. G. Vlachoyiannopoulos и соавт. [187]	V. K. Bournia и соавт. [44]	H. Nakamura и соавт. [134]	K. E. Lee и соавт. [109]	A. Baer и соавт. [38]	Notarstefano и соавт. [138]
Феномен Рейно	85	85,7	75	61,5	81,8	62	86
Капилляроскопические изменения склеродермического типа	72,5	нд	нд	нд	нд	20	
Язвочки / рубчики	12	0	10	нд	нд	нд	3,5
Склеродактилия	51,2	0	0	0	18,2	16	25
Отёк кистей	нд	0	35	нд	нд	нд	нд
Телеангиэктазии	43,7	0	10	нд	нд	31,7	25
ИПЛ	14,6	14,2	10	нд	0	нд	18
ЛАГ	4,9	нд	10	нд	нд	нд	0
Соответствие критериям ССД ACR 2013	нд	нд	нд	нд	нд	17	нд

Список сокращений: ИПЛ — интерстициальное поражение лёгких; ЛАГ — лёгочная артериальная гипертензия; нд — нет данных.

Представленные в публикациях, посвященных клиническим аспектам ССД, данные о частоте сочетания с СШ крайне гетерогенны, что, вероятно, обусловлено использованием различных классификационных критериев данных заболеваний, а также оценкой распространенности СШ у пациентов как с диффузной, так и лимитированной формой ССД, в то время как СШ гораздо чаще выявляется у пациентов с лимитированной формой [37]. По литературным данным [37; 39; 88; 93; 130; 169; 173], сухость во рту и глазах у пациентов с ССД отмечаются в 59–79 % случаев, но критериям постановки диагноза СШ удовлетворяют только 12–29 % пациентов. Предполагают, что у остальных пациентов ксеростомия и ксерофтальмия обусловлены фиброзными изменениями в слюнных и слезных железах на фоне ССД (табл. 5). В исследовании Ваг А. и соавт. [38] при АЦА-позитивной БШ была отмечена более выраженная железистая дисфункция по данным сиалометрии и теста Ширмера (те же данные были получены в исследованиях Salliot С. и соавт. [154], Kitagawa Т. и соавт. [106]), а также более выраженная лимфоидная инфильтрация слюнных желёз в сравнении с группой АЦА-негативной БШ. В то же время выраженность фиброза слюнных желёз при данных вариантах БШ не различалась, что не позволяет предполагать в качестве причины столь выраженных ксеростомии и ксерофтальмии лишь профиброзный потенциал возможной ССД [37; 134]. При анализе тяжести течения ССД большинство авторов отмечает, что у пациентов с сопутствующим СШ клинические проявления ССД менее выражены, нежели у пациентов с изолированной ССД, в частности частота ЛАГ и необходимость терапии простаноидами были ниже [39].

Таблица 5

Частота «сухого» синдрома и синдрома Шёгрена у пациентов с системной склеродермией (по данным зарубежных авторов, %)

Признак	Автор						
	Miyawaki [130]	Avouac [37]	Salliot [154]	Swaminathan [169]	Hashimoto [88]	Baldini [39]	Horimoto [93]
Сухость во рту и глазах	Нд	68	нд	59	нд	79,4	69,5
Синдром Шёгрена	29,7	14	23	нд	12,6	25,5	23,2

Список сокращений: нд — нет данных.

1.2.4. Ассоциация антицентромерных антител и лимфопролиферативных заболеваний при болезни Шёгрена и системной склеродермии. Экстранодальная неходжкинская В-клеточная лимфома маргинальной зоны из лимфоидной ткани, связанной со слизистыми оболочками (MALT-лимфома), происходит из лимфоидной

популяции, которая индуцируется хроническим воспалением в экстранодальных локализациях. Лимфомы маргинальной зоны (ЛМЗ) представляют группу лимфом, происходящих из В-лимфоцитов маргинальной зоны, и в классификации ВОЗ (Всемирной организации здравоохранения) имеются три различных варианта ЛМЗ: экстранодальная ЛМЗ MALT-типа (MALT-лимфома), ЛМЗ селезенки и нодальная ЛМЗ (НЛМЗ) [170]. MALT-лимфома является наиболее частым типом ЛМЗ и диагностируется в 5–8 % случаях всех В-клеточных лимфом. Наиболее частыми локализациями MALT-лимфомы являются желудок, слюнные железы, кожа, орбиты, легкие, щитовидная железа, молочная железа, кишечник и печень [170].

В связи с высокой частотой развития неходжкинских лимфом (НХЛ) при БШ она рассматривается как аутоиммунное и лимфопрлиферативное заболевание одновременно [23; 70; 172]. При данном заболевании слюнные и слёзные железы являются основными органами-мишенями, и отсутствие патогенетически обусловленной терапии приводит к развитию НХЛ у 15–25 % больных в первые десять лет заболевания [10]. Среди них преимущественно встречаются MALT-лимфомы слюнных / слёзных желёз, желудка, лёгких, тимуса, диссеминированный вариант MALT-лимфомы (Д-MALT-лимфомы), НЛМЗ и трансформированный вариант ЛМЗ в ДВККЛ [8; 18; 186; 194]. Последний тип лимфом чаще диагностируется во второй декаде (медиана 17 лет) течения заболевания [9; 23]. При БШ риск развития MALT-лимфомы ОУСЖ в 1 000 раз выше, чем в общей популяции [164].

В последние два десятилетия многочисленные исследования различных аутоиммунных заболеваний (АЗ) установили их взаимосвязь со злокачественными онкогематологическими неоплазиями. Несколько работ с высоким уровнем доказательности обнаружили строгую взаимосвязь между злокачественными НХЛ и БШ, СКВ, РА, АИТ и гемолитической анемией [18; 52; 165; 196]. Эпидемиологические когортные исследования, как правило, сообщают лишь частоту специфических малигнизаций при АЗ без детального освещения субтипов и клинико-лабораторных проявлений ревматических и гематологических заболеваний. Сочетанные формы и перекрестные синдромы, как правило, не включаются в такие исследования. При анализе больших серий пациентов с MALT-лимфомами слюнных желёз связь с АЗ выявляется в 30–90 % случаях и наиболее частыми из них являются БШ и СШ [10; 97; 197]. Первичные MALT-лимфомы слюнных желёз и желудка преимущественно имеют локализованный характер поражения, реже наблюдается их диссеминация, а их трансформация в ДВККЛ встречается в 5–10 % случаев [97; 197]. Напротив, MALT-лимфомы околоушных слюнных желёз (ОУСЖ), развивающиеся на фоне АЗ, имеют диссеминированный характер в 30 %

случаев, сопровождаются поражением других слюнных желёз, области орбит, щитовидной железы, желудка, лёгких, лимфоузлов, костного мозга и более частой трансформацией в высокоагрессивные ДВККЛ [28; 57; 128; 137; 163].

С разработкой новых подходов к терапии ССД и БШ, онкогематологические малигнизации выходят на одно из первых мест как основные причины смерти при этих заболеваниях, достигая 10 % и 40–50 % соответственно при анализе летальных исходов [4; 47; 57; 96; 101; 139; 141; 182]. Последние два десятилетия внимание исследователей посвящено разработке патогенетических взаимосвязей между аутоиммунными и онкогематологическими заболеваниями, включая разработку клинических, биологических маркёров и гистологических предикторов развития, с целью ранней диагностики злокачественных процессов и использования новых методов терапии для предотвращения прогрессирования этих коморбидных состояний. После первых сообщений о повышенной частоте НХЛ у пациентов с БШ [7; 97] опубликовано большое количество исследований, подтверждающих превалирование преимущественно В-клеточных НХЛ при описании серий пациентов с этим заболеванием [23; 48; 70; 96; 141; 172]. Ранние работы, посвященные изучению риска развития НХЛ, показали, что риск развития ЛПЗ был в 44 раза выше, чем в контрольной группе, при этом риск у больных со значительным увеличением ОУСЖ был в 66,7 раза выше, чем без увеличения ОУСЖ (в 12,5 раз) [102]. Была выявлена высокая частота обнаружения моноклональных иммуноглобулинов (mIg) в сыворотке и к/λ цепей mIg в моче, наличие смешанной моноклональной криоглобулинемии и синтез моноклонального РФ в биоптатах слюнных желёз при этом заболевании [9; 19; 20; 172]. ДВККЛ и плазматические дискразии часто диагностировались в ранних описаниях НХЛ при БШ [23; 70; 172], тогда как на массивное увеличение слюнных желёз при этом заболевании ссылались как на псевдолимфомы без чёткой диагностики ЛПЗ [32; 172]. После описания MALT-лимфом, развивающихся из лимфоидной ткани слизистых оболочек, и разработки безопасных малых инцизионных биопсий слюнных / слёзных желёз, области орбит стало ясно, что псевдолимфомы в 70 % случаев являются MALT-лимфомами слюнных / слёзных желёз, что подтверждалось проведением биопсии с последующими иммуноморфологическим и молекулярным исследованиями биоптатов [13; 122]. Частота диагностики НХЛ при БШ в первые десять лет заболевания повысилась с 4–11 % до 16–25 % преимущественно за счёт более чёткой диагностики MALT-лимфом в органах-мишенях: слюнных / слёзных железах [9; 10; 13; 23; 70; 122; 172]. Этот тип лимфом стал превалирующим при диагностике НХЛ у пациентов с БШ в первые десять лет заболевания. С целью улучшения диагностики НХЛ при БШ были разработаны различные клинические, лабораторные, молекулярные и

морфологические предикторы развития индолентных и высокоагрессивных ЛПЗ при БШ (табл. 6). Обнаружение предложенных в недавних исследованиях молекулярных и генетических предикторов [83] является методически сложным и дорогостоящим процессом, требуется его валидация в будущем.

Таблица 6

Предикторы развития злокачественной лимфопролиферации при болезни Шёгрена

Клинические	Ссылки
Массивное увеличение слюнных / слёзных желёз	4, 9, 10, 13, 18, 23, 70, 122, 137, 172
Пурпура	4, 12, 18, 23, 47, 48, 70, 137, 172
Лимфаденопатия	4, 8, 18, 23, 70, 137, 172
Полинейропатия	23
Лабораторные признаки	Ссылки
Тромбоцитопения	8, 23
Лимфопения (преимущественно за счёт CD4+Т-лимфоцитов)	48, 137
Криоглобулинемия	12, 18, 23, 48, 137, 172, 175
Снижение С3/С4-фракций комплемента	18, 47, 137, 175
Моноклональные Ig	4, 18, 19, 20, 23, 137, 172, 175
Морфологические / иммуноморфологические, молекулярные	Ссылки
Значительная ЛГИ малых слюнных желёз (>5 фокусов)	4, 23
Плазматизация ткани малых слюнных желёз нижней губы	6, 9, 41
Структуры, подобные герминальным центрам (GC-like) в СЖ	175
Положительная В-клеточная клоанальность методом ПЦР в ткани слюнных / слёзных желёз	10, 21
Предикторы развития ДВККЛ	Ссылки
Отсутствие терапии при MALT-лимфоме или массивном увеличении СЖ	10, 12, 27
Увеличение л/у и нормализация увеличенных ранее слюнных желёз	9, 10, 12
Фокусы лимфоидной инфильтрации в легких, печени, головном мозге и др.	4, 8, 12, 15
Некротизирующий васкулит с язвенными поражениями	4, 12
Спленомегалия	4, 8, 12
Симптомы В-клеточной интоксикации	4, 8, 12, 15
Моноклональные Ig в сыворотке и появление белка ВJ в моче	4, 8, 12, 15, 37
Снижение или исчезновение РФ в крови	4, 12
Гипопротеинемия с гипогаммаглобулинемией	4, 8, 12
Дефицит поликлональных Ig	4, 8, 12
Лучевая терапия слюнных желёз	4, 7

Список сокращений: ЛГИ — лимфогистиоцитарная инфильтрация; СЖ — слюнные железы; GC — germinal center; ПЦР — полимеразная цепная реакция; ДВККЛ — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома; л/у — лимфоузлы; белок ВJ — белок Бенс-Джонса; РФ — ревматоидный фактор.

Ранее выдвигались гипотезы о том, что MALT-лимфомы слюнных желёз при БШ развиваются из В-лимфоцитов, секретирующих РФ [120], из-за чего крайне интересным представляется факт возможности развития MALT-лимфом при БШ, ассоциированной с АЦА, даже у пациентов, серонегативных по РФ, антителам к -Ro/SSA-, -La/SSB [39; 85]. Более того, по мнению некоторых исследователей [39; 85] частота возникновения MALT-лимфомы у пациентов с АЦА-позитивной БШ может быть выше, чем у серонегативных по

АЦА пациентов, хотя в других исследованиях данное предположение не нашло подтверждения [44; 51]. Требуются дальнейшие исследования большого количества пациентов для оценки частоты выявления НХЛ при АЦА-позитивной БШ, а также для разработки клинических, серологических, морфологических и молекулярных предикторов развития ЛПЗ при данном субтипе заболевания с целью улучшения диагностики НХЛ при РЗ [8; 23; 28; 128; 186; 196].

Вопросы о повышенной частоте развития НХЛ при различных формах ССД и взаимосвязи их с определенными специфическими аутоантителами при этом заболевании служат предметом дискуссии [1; 31; 39; 106; 194]. С помощью мета-анализа популяционных исследований в группе пациентов ССД была обнаружена повышенная частота развития солидных опухолей и гематологических малигнизаций по сравнению с общей популяцией [151; 152]. Последующие работы подтвердили высокую частоту развития альвеолярно-клеточной карциномы легких, рака молочных желез и опухолей пищевода [54; 60] при ССД, но повышенной частоты гематологических малигнизаций, по сравнению с общей популяцией, выявлено не было [55; 75; 91; 164]. Часто случаи НХЛ при ССД в последующим были пересмотрены и классифицированы как НХЛ при БШ с АЦА [39]. Некоторые исследователи при описании НХЛ у отдельных пациентов с лимитированной формой ССД в последние десять лет предполагали, что АЦА-позитивность является фактором риска развития НХЛ, однако во всех случаях у пациентов имелись также БШ/СШ [39; 44; 85]. Анализ литературы показывает, что описан только один случай развития MALT-лимфомы (с локализацией в желудке) при ССД без чётких клинических проявлений СШ — у пациентки с тяжёлым поражением пищевода [34].

1.2.5. Ассоциация антицентромерных антител и аутоиммунных заболеваний печени при болезни Шёгрена и системной склеродермии. Клинические и биохимические признаки поражения печени при БШ обнаруживаются в 5–27 % случаев [190; 191]. Наиболее частыми причинами поражения печени у пациентов с БШ являются стеатогепатит, лекарственный и вирусные гепатиты, а также аутоиммунные заболевания печени и желчных протоков [147]. Kita M. и соавт. в 1996 г. провели исследование [105], по результатам которого у 26,2 % пациентов с БШ обнаружены нарушения функции печени, среди которых в дальнейшем в большинстве случаев были диагностированы ПБХ и АИГ. Интересно, что в группе пациентов с поражениями печени достоверно чаще встречался дискретный крапчатый паттерн свечения АНФ, и у всех пациентов, у которых он обнаруживался, в последующем были выявлены высокие титры АЦА, на основании чего авторы сделали вывод, что у пациентов с БШ и АЦА повышен риск аутоиммунных

заболеваний печени. Aoki и соавт. также показали, что поражение печени при БШ ассоциировано с позитивностью по АЦА [33]. При изучении гепатологических когорт было показано, что АЦА нередко встречаются и при ПБХ (до 30 % случаев, далеко не во всех из которых присутствуют признаки ССД) [92; 115; 178], особенно у пациентов с низкими титрами АМА или их отсутствием [178], при этом АМА обнаруживаются у 95 % пациентов с ПБХ [78; 114]. По одним данным, АЦА расцениваются как прогностический благоприятный маркер для пациентов с ПБХ и ассоциируются с более легким поражением печени в сравнении с АЦА-негативными случаями [74; 178]. По другим данным, у пациентов с ПБХ и АЦА чаще развивается портальная гипертензия [74; 135] и АЦА-позитивность ассоциирована с более быстрым прогрессированием печеночной недостаточности [192]. В свою очередь, частота выявления СШ у пациентов с ПБХ варьирует от 3,5 до 100 % [27; 59; 68; 77; 116; 117; 183]. По данным некоторых исследований, при сочетании ПБХ с БШ/СШ поражение печени протекает более легко и прогрессирует медленнее, нежели в случаях, когда БШ/СШ отсутствует [89; 183]. В то же время у пациентов с сочетанием ПБХ и БШ была обнаружена более высокая смертность по сравнению с пациентами с изолированным ПБХ [56]. Также существует немало описаний случаев сочетания ПБХ и ССД. По различным данным, частота ССД в группах пациентов с ПБХ варьирует от 1 до 20 % [69; 189; 195]. Salliot С. и соавт. при исследовании пациентов с ССД и СШ продемонстрировали ассоциацию с ПБХ в 40 % случаев [154]. В исследовании клиники Мейо при оценке 113 пациентов с ПБХ в 84 % случаев обнаружено сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями, 18 % из которых составляла ССД [30]. В мексиканской когорте пациентов с ПБХ АЦА обнаружены у 34,5 % пациентов, при этом СШ диагностирован у 29,5 %, ССД — у 16,6 % [78]. Таким образом, высокая частота сочетаний БШ, ССД и ПБХ сомнений не вызывает, подобные полиаутоиммунные состояния могут вызывать трудности в диагностике и в центре данного «дифференциально-диагностического треугольника» находятся АЦА.

1.3. Аутоантигены и методика определения антицентромерных антител

Аутоантигенами для АЦА являются восемь центромерных рибонуклеопротеинов с различной молекулярной массой (А, В, С, D, Е, F, H, O) [38] и в некоторых случаях гетерохроматиновый белок 1 (HP1a) [103; 173]. Считается, что основным аутоантигеном, реагирующим практически со всеми АЦА-позитивными сыворотками, является пептид В (CENP-B) [1]. Аутоантитела к CENP-A, -B, -C, -D, -E и -O выявлялись при ССД, к CENP-

В, -С и -Н — при БШ, к СЕНР-F — при опухолях [71; 75; 173]. В большинстве случаев у пациентов с АЦА-позитивной ССД одновременно выявляются аутоантитела как к СЕНР-А, так и СЕНР-В, ввиду перекрёстной реактивности эпитопов данных белков [94]. При сравнении эпитопной специфичности АЦА у пациентов с БШ и ССД, Gelber А. С. и соавт. показали, что сыворотки пациентов с БШ и АЦА позитивны по аутоантителам к СЕНР-С, в то время как сыворотки пациентов с ССД и АЦА позитивны по аутоантителам как к СЕНР-В, так и СЕНР-С [75]. Tanaka N. и соавт. [173] также сравнивали АЦА-позитивные сыворотки пациентов с БШ и ССД. В данном исследовании была обнаружена высокая частота аутоантител к СЕНР-В как при БШ, так и при ССД. Однако у пациентов с БШ достоверно чаще, чем при ССД, выявлялись аутоантитела к СЕНР-С и НР1а. На основании этих данных авторы делают вывод о том, что БШ, ассоциированная с АЦА, является субтипом БШ, не зависящим от ССД.

Для выявления АЦА применяется реакция непрямой иммунофлюоресценции (НРИФ), в качестве субстрата используется культура клеток линии НЕР-2 человека. АНА, тестируемые подобным образом, получили название антинуклеарного фактора (АНФ). Наличие АНФ в сыворотке проявляется свечением НЕР-2 клеток, тип которого зависит от топографии аутоантигена [1]. Для АЦА характерен центромерный тип свечения НЕР-2 клеток. Для дальнейшего определения конкретного аутоантигена проводится иммуноферментный анализ (ИФА). Ваг А. и соавт., а также Gelber А. и соавт. отмечают, что НРИФ обладает высокой чувствительностью в отношении антител к СЕНР-В, однако может не определять аутоантитела к другим центромерным протеинам (например, СЕНР-С) [38; 75], что, принимая во внимание высокую частоту обнаружения антител к СЕНР-С и НР1а при БШ согласно вышеуказанным исследованиям, свидетельствует в пользу проведения ИФА в случае подозрения на наличие АЦА-позитивной БШ и отсутствия центромерного свечения НЕР-2 клеток при НРИФ. Титры АЦА с течением РЗ и на фоне лечения, как правило, не меняются [124] и не коррелируют с его тяжестью [149].

1.4. Критерии болезни Шёгрена и антицентромерные антитела

Диагностика БШ базируется на комплексе иммунологического, стоматологического и офтальмологического обследований, а также оценке системных проявлений заболевания и его осложнений. Универсальных общепринятых диагностических критериев БШ не разработано [186]. Согласно отечественным критериям БШ 2001 г. [22], ключевое значение имеет наличие иммунологических нарушений (позитивность по АНФ, либо

АНФ+РФ, либо анти-Ro- и / или анти-La-антитела), при отсутствии которых диагноз БШ не может быть установлен. В то же время согласно международным классификационным критериям БШ ACR 2012 [162] и ACR/EULAR 2016 [161] обнаружение аутоантител не является обязательным, а центральное место занимает обнаружение лимфоцитарного сиалоаденита по данным биопсии МСЖ. При этом разграничение между БШ и СШ осуществляется только на основании факта наличия сочетанного РЗ (РА, СКВ, ССД), даже в тех случаях, когда у пациента имеются характерные для БШ иммунологические, железистые и внежелезистые проявления, и он полностью удовлетворяет критериям данного заболевания [22; 161; 162].

Несмотря на то, что первые описания АЦА при БШ появились в литературе более 25 лет назад, а впоследствии было опубликовано немало работ, обнаруживших значительные отличия данного субтипа заболевания от классической БШ [38; 134], ни в одних международных классификационных критериях серопозитивность БШ по АЦА так и не нашла своего отражения. Пациенты с достоверной БШ, серопозитивной по АЦА, но серонегативной по антителам к -Ro/SSA-, -La/SSB-антителам и РФ, согласно классификационным критериям БШ ACR 2012 г. [162] и ACR/EULAR 2016 г. [161], не будут иметь серологического критерия. В этом случае для постановки диагноза БШ, согласно всё тем же критериям, необходимо наличие как офтальмологического, так и стоматологического критерия, что далеко не всегда бывает при БШ, особенно на ранних стадиях. Несмотря на то что данные критерии разрабатывались преимущественно для отбора пациентов с целью проведения клинических испытаний, в условиях отсутствия диагностических критериев врачи-ревматологи в своей практической деятельности также на них ориентируются, и подобный подход, безусловно, приводит к поздней диагностике данного субтипа заболевания, нередко уже на стадии осложнений, в том числе развития MALT-лимфом [39], ввиду чего некоторые авторы считают целесообразным включение АЦА в ряд патогенетически связанных с БШ аутоантител [109]. Жалобы на сухость во рту и глазах на момент постановки диагноза представлены далеко не во всех случаях, поэтому врачи, незнакомые с широким спектром возможных проявлений БШ, могут ошибочно не диагностировать заболевание у пациента на ранней стадии при отсутствии признаков «сухого» синдрома и при наличии только системных проявлений и иммунологических нарушений, особенно если среди аутоантител представлены только АЦА [186]. Отечественные критерии БШ [22] позволяют диагностировать БШ с АЦА при наличии АНФ и классических поражений слюнных / слёзных желёз. Как правило, в таких случаях выявляется преимущественно центральный тип свечения АНФ, реже цитоплазматический и АМА-тип свечения.

1.5. Лечение болезни Шёгрена

Хотя большинство жалоб пациентов с БШ связано с проявлениями «сухого» синдрома, артралгий / миалгий и усталости [121], краеугольным камнем в течении и прогнозе БШ является развитие ЛПЗ и системных проявлений [4; 7–9; 12; 15; 20; 120; 137; 141; 188], из чего следует, что лечение БШ должно не только быть направлено на купирование железистых проявлений, но и снижать риск ЛПЗ и внежелезистых проявлений заболевания [6; 21]. Несмотря на то что, по данным отечественных исследований, использование алкилирующих цитостатиков и анти-В-клеточной терапии на ранних стадиях БШ/СШ объективно замедляет прогрессирование как железистых, так и внежелезистых проявлений заболевания, значительно снижает риск развития ЛПЗ и увеличивает выживаемость пациентов с БШ [4; 23], в практической медицине по-прежнему используются только глюкокортикоиды (ГК), аминохинолиновые и цитотоксические препараты (метотрексат, азатиоприн), которые обладают благоприятным профилем безопасности, но не останавливают прогрессирование железистых и внежелезистых проявлений заболевания и не снижают частоту развития ЛПЗ при БШ/СШ [47]. Эта тенденция связана с противоречивыми данными проведенных зарубежных исследований. По данным зарубежной литературы, пациенты с железистой формой БШ, как правило, нуждаются лишь в симптоматической терапии с использованием стимуляторов секреции слюны и слезы, глазных капель с циклоспорином А и слезозаменителей, соблюдением гигиены полости рта и применении различных препаратов искусственной слюны при тяжелой ксеростомии [55; 121; 167; 186]. При десятилетнем наблюдении было выявлено, что у пациентов, получающих только местную терапию, прогрессирование ксеростомии, поражения органов дыхания, почек, периферической нервной системы и в 20 % случаев развитие НХЛ с высокой частотой летальных исходов наблюдается значительно чаще, чем у пациентов, длительно принимающих малые дозы алкилирующих цитостатиков [4; 23]. Подобный подход к терапии с использованием только симптоматического лечения будет приводить к снижению качества и продолжительности жизни пациентов в связи с неуклонным прогрессированием железистых / внежелезистых проявлений заболевания и развитием ЛПЗ. Согласно зарубежным рекомендациям в случае развития системных проявлений к терапии присоединяются ГК, аминохинолиновые препараты, цитостатики, в некоторых случаях генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) [55; 121; 167; 186], выбор метода лечения тяжелых органных поражений при БШ проводится путем экстраполяции подходов к терапии подобных органных поражений при СКВ и других системных

заболеваниях соединительной ткани и во многом основан на мнении экспертов и данных исследований с низкой доказательной базой [121]. Это связано с тем, что в настоящее время при проведении крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) убедительных данных об эффективности цитостатической и биологической терапии при БШ не получено [121; 167; 186], и, несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза БШ в последние годы [73; 84], подходов к персонифицированной терапии не разработано.

Наиболее часто, по данным зарубежной литературы, в качестве болезнью-модифицирующих препаратов при БШ в зависимости от превалирующих клинических проявлений используются гидроксихлорохин, метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил, циклоспорин [121]. Среди всех вышеперечисленных препаратов только гидроксихлорохин был апробирован в РКИ, по данным которых значимых различий с группой плацебо получено не было [81]. Эффективность ингибиторов фактора некроза опухолей-альфа (инфликсимаб, этанерцепт) при БШ по данным РКИ также не нашла подтверждения [119; 156]. По результатам трёх открытых исследований эффективности блокатора ко-стимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт) при БШ также результаты неубедительны [25; 86; 126], проводятся РКИ. Существует большая теоретическая база превалирующей роли В-клеточного звена иммунитета в иммунопатогенезе БШ [73; 84], что вызывает большой интерес исследователей в отношении использования анти-В-клеточной терапии при данном заболевании. Так, по данным нескольких открытых исследований [53; 127; 142; 166], двух ранних небольших РКИ [61; 125], продемонстрирована эффективность моноклонального анти-CD20-антитела ритуксимаба (РТМ) при БШ. Напротив, в двух недавних более крупных РКИ, посвященных изучению эффективности РТМ при БШ, первичные конечные точки достигнуты не были [46; 63]. У данных РКИ существует ряд серьезных ограничений, которые могли стать причиной столь неубедительных результатов [84], требуются дальнейшие исследования для решения вопроса о использовании РТМ как базисного препарата в терапии БШ. Следует отметить, что одно- или двукратное введение препарата и короткий период наблюдения в РКИ не позволяют оценить влияние ритуксимаба на железистые / внежелезистые и риск развития ЛПЗ при этом заболевании. Только при длительном использовании данного препарата можно получить полноценное представление о его эффективности. Эффективность РТМ в отношении железистых / внежелезистых проявлений и MALT-лимфом при БШ была продемонстрирована в отечественных исследованиях [6; 11; 21], при оценке французского регистра [82], а также Моерман R. и соавт. [131]. Также многообещающие результаты были показаны в открытом исследовании, посвященном изучению эффективности

блокатора В-клеточного активирующего фактора (BAFF) белимумаба при БШ [118], некоторые авторы отмечают, что комбинированная терапия ритуксимабом и белимумабом при БШ является крайне перспективным направлением [55; 73] и требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

Учитывая частое возникновение MALT-лимфомы при БШ, в том числе и при субтипе с АЦА, а также сомнительные результаты РКИ по изучению эффективности РТМ при БШ [46; 63], крайне интересными представляются результаты исследования, анализирующего эффективность лечения 248 НХЛ слюнных желёз из американских и европейских центров. В данном исследовании было продемонстрировано, что после хирургической, лучевой и комбинированной терапии у трети пациентов наблюдалось прогрессирование с рецидивами, у 39 % пациентов — выраженные побочные проявления с развитием высокоагрессивных лимфом в двух случаях на фоне терапии. При анализе всех вариантов терапии монотерапия РТМ у 13 пациентов оказалась наиболее эффективным методом лечения MALT-лимфом слюнных желёз [97].

При наличии же СШ выбор метода лечения, по данным международных рекомендаций, зависит от сопутствующего РЗ и никак не учитывает возможное влияние СШ на прогноз заболевания [121; 167; 186]. Учитывая вышесказанное, а также то, что пациентам с АЦА-позитивной БШ/СШ в подавляющем большинстве случаев устанавливается диагноз лимитированной формы ССД без диагностики БШ, в качестве терапии им назначаются лишь сосудистые препараты и в некоторых случаях низкие дозы глюкокортикоидов или плаквенил, что, безусловно, приводит к осложнениям, связанным с БШ/СШ [39]. Так, в исследовании Baldini С. и соавт. при анализе эффективности лечения в группе пациентов с БШ и АЦА было показано, что использование глюкокортикоидов и антималярийных препаратов ассоциировано со стойким увеличением слюнных желёз [39], которое считается одним из самых сильных предикторов ЛПЗ при БШ [4; 9; 10; 13; 18; 23; 70; 122; 137; 172]. В других опубликованных исследованиях, посвященных изучению группы пациентов с БШ и АЦА, анализ проводимого лечения и влияние его на частоту осложнений БШ не приводится, однако, как и в исследовании Baldini С. и соавт. [39], во многих исследованиях фигурируют отдельные пациенты с развитием НХЛ. Взаимосвязи АЦА с БШ и ССД, аутоиммунными гепатобилиарными заболеваниями и развитием НХЛ требуют дальнейших тщательных исследований для решения вопроса о терапии данного субтипа заболевания.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в лаборатории интенсивных методов терапии ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Программа исследования одобрена локальным этическим комитетом, тема диссертации — ученым советом ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

2.1. Материал исследования

В лаборатории интенсивных методов терапии ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в период с 1998 по 2019 г. наблюдалось 136 (130 женщин, шесть мужчин) АЦА-позитивных пациентов. При длительном наблюдении БШ диагностирована у 119 из них, ССД — у 49 (в 37 случаях в сочетании с БШ, в 12 — изолированная ССД), ПБХ — у 23 (во всех случаях в сочетании с БШ и / или ССД). Одна пациентка с IgG4-связанным системным заболеванием с локализацией поражения в придаточных пазухах носа, мочевом пузыре, уретре, подкожно-жировой клетчатке, а также четыре пациента, у которых диагностировать какое-либо заболевание не удалось, исключены из дальнейшего анализа (рис. 1).

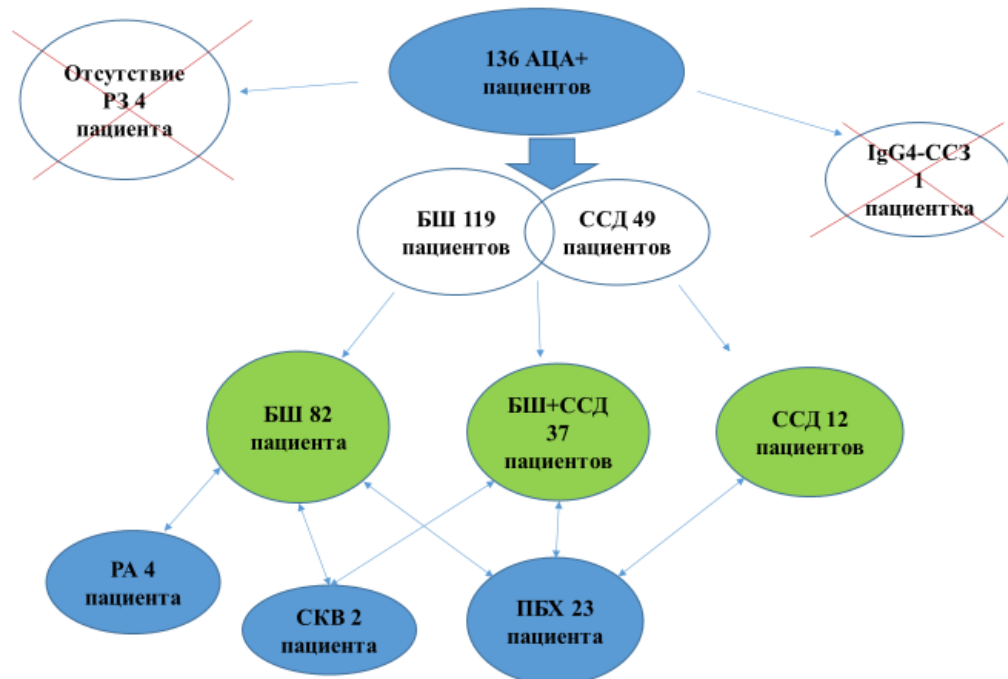


Рис.1. Структура диагнозов АЦА-позитивных пациентов в данном исследовании

Сокращения: АЦА — антицентромерные антитела, БШ — болезнь Шёгрена, ССД — системная склеродермия, РЗ — ревматические заболевания, IgG4-ССЗ — IgG4-связанное системное заболевание, РА — ревматоидный артрит, ПБХ — первичный билиарный холангит, СКВ — системная красная волчанка.

Таким образом, в дальнейшее исследование включен 131 АЦА-позитивный пациент (126 женщин, пять мужчин), по результатам обследования больные были разделены на три группы: БШ, сочетание БШ и ССД, ССД. Группа изолированной БШ (1 группа) оказалась самой многочисленной и включила 82 пациента (62,6 %). В группу пациентов с сочетанием БШ и ССД (2 группа) включено 37 пациентов (28,24 %), каждый из которых соответствовал критериям как ССД, так и БШ, также у них развивались характерные для БШ железистые, внежелезистые и лимфопролиферативные проявления, ввиду чего мы трактовали диагноз пациентов данной группы именно как сочетание БШ и ССД, а не СШ при ССД. В группу изолированной ССД (3 группа) включено 12 пациентов (9,16 %). В качестве группы сравнения использовано 64 пациента с АЦА-негативной классической БШ (группа 4), диагностированных в тот же период времени. Таким образом, всего в исследование включено 195 пациентов, которые сформировали четыре исследуемые группы (*рис. 2*).

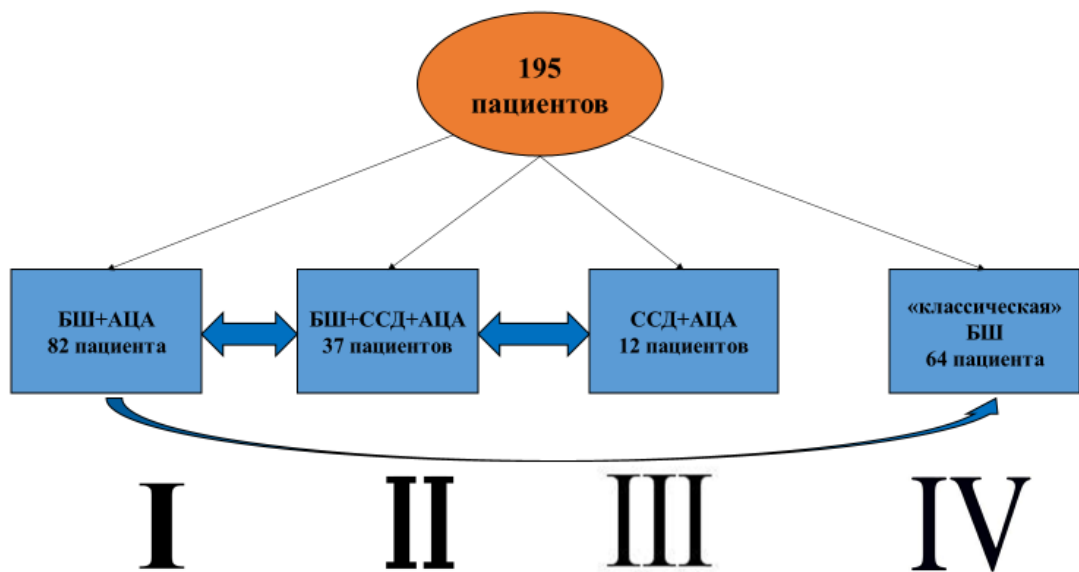


Рис. 2. Пациенты, включенные в исследование

Сокращения: АЦА — антицентромерные антитела, БШ — болезнь Шёгрена, ССД — системная склеродермия.

Диагноз БШ устанавливался на основании отечественных критериев 2001 г. [22], ССД-критериев, предложенных LeRoy [111], а также классификационных критериев

ACR/EULAR 2013 г. [184]. Диагноз ПБХ устанавливался согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени [114] и Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени [17].

Критериями включения являлись:

- 1) наличие повышенных титров АЦА (для 1, 2 и 3 групп);
- 2) соответствие отечественным критериям БШ 2001 г. (для 1, 2 и 4 групп);
- 3) соответствие классификационным критериям ССД ACR/EULAR 2013 г. (для 2 и 3 групп);
- 4) наличие стандартного письменного согласия на включение в исследование в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

2.2. Методы исследования

Исследование проводилось в условиях реальной клинической практики. Объем необходимых лабораторных и рентгенологических исследований, дополнительных консультаций врачей-специалистов определялся индивидуально в каждом случае по усмотрению лечащего врача.

Клинико-лабораторные исследования. Общеклинический анализ крови, биохимическое исследование крови, электрофорез белков, коагулограмма и общий анализ мочи всех пациентов проводились унифицированными методами в биохимической лаборатории ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Иммунологическая диагностика пациентов проводилась в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических болезней ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Определение АНФ проводилось в НРИФ с использованием в качестве субстрата HEp-2 клеток человека с помощью коммерческого набора реактивов Immso (США), нормой считался уровень <1/320; АЦА, АМА, антитела к SS-A/Ro, SS-B/La, РНП определялись методом ИФА с помощью коммерческих иммуноферментных наборов Orgentec (Orgentec Diagnostika GmbH, Германия); определение субтипов АЦА (антитела к СЕНР-А и СЕНР-В) проводилось методом иммуноблоттинга с помощью коммерческого набора реактивов фирмы Euroimmun (Германия); уровень РФ IgM, СРБ, С3 и С4, IgG, IgM, IgA определялся высокочувствительным иммунонефелометрическим методом с помощью анализатора BNProSpec (Siemens, Германия), при этом для определения СРБ использовался высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность 0,175 мг/л); CD19-позитивные В-клетки в периферической крови определялись методом проточной

цитофлюориметрии на анализаторе Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США), с помощью коммерческого набора реагентов фирмы Beckman Coulter, США.

Иммунохимические исследования белков сыворотки крови и мочи (электрофорез белков в геле агарозы с денситометрией электрофореграмм, иммунофиксацией моноспецифическими антисыворотками к тяжелым и легким цепям) для выявления моноклональных белков проводились в лаборатории гуморального иммунитета ФГБУ ГНЦ Минздрава России.

Стоматологическое обследование (сиалометрия, сиалография ОУСЖ, биопсия малых слюнных желез нижней губы) пациентов проводилось в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Ксеростомия определялась как снижение саливации менее 2,5 мл в течение 5 мин. при сиалометрии при стимуляции раствором аскорбиновой кислоты.

Офтальмологическое обследование проводилось в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой и состояло из проведения стимулированного теста Ширмера для определения степени гиполакримии, определения стабильности прекорнеального слоя по скорости образования сухих пятен слёзной плёнки на роговице (проба Норна), окрашивания эпителия конъюнктивы / роговицы флюоресцеином, бенгальским розовым и лиссаминовым зелёным для диагностики сухого кератоконъюнктивита. Гиполакримия диагностировалась при снижении стимулированного теста Ширмера менее 10 мм.

Инструментальные исследования. Рентгенография и компьютерная томография грудной клетки выполнялись в рентгенологическом отделении ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Электрокардиографическое, эхокардиографическое и ультразвуковое исследование внутренних органов и слюнных желёз проводилось в лаборатории функциональной диагностики ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

Патоморфологические и молекулярные исследования. Гистологическое исследование МСЖ осуществлялось в лаборатории патоморфологии ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. В МСЖ оценивалось количество фокусов лимфоидной инфильтрации в 4 мм² ткани слюнной железы (один фокус — 50 лимфоидных клеток).

Для диагностики лимфом при значимом увеличении слюнных / слёзных желёз и лимфоузлов проводилась биопсия с последующим гистологическим исследованием биоптатов на базе отдела патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России с последующим иммуногистохимическим исследованием иммунопероксидазным методом на срезах с парафиновых блоков с использованием стандартных антисывороток. В-клеточная клональность определялась в свежей биопсированной ткани по реарранжировке тяжелых цепей Ig в лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ ГНЦ Минздрава России.

Клинико-морфологическая / иммуноморфологическая характеристика НХЛ устанавливалась на основании классификации ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани [170].

Диагностика поражений печени осуществлялась на основании оценки общего и биохимического анализа крови, коагулограммы, определения АМА, а также морфологического исследования биоптатов печени, которая проводилась по классификации Knodell и соавт. [107] в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

2.3. Методы статистической обработки данных

Вычисления выполнялись на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Количественные переменные описывались следующими параметрами: числом пациентов, средним арифметическим (M), стандартным отклонением от среднего арифметического (δ), медианой, 25-м и 75-м перцентилями. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для сравнения полученных результатов использованы: χ^2 -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), непарный t-критерий Стьюдента. Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, использовали непараметрические тесты: U-тест Манна-Уитни, критерий Краскела-Уоллиса.

Отличия признавались статистически значимыми при обычном уровне значимости ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Сравнительная характеристика АЦА-позитивных пациентов с БШ, сочетанием БШ и ССД и изолированной ССД (1, 2 и 3 группы)

3.1.1. Демографическая характеристика пациентов в исследуемых группах. Во всех группах преобладали женщины, возраст пациентов с БШ и БШ+ССД был несколько выше, чем у больных ССД (таб.7). Медиана длительности наблюдения в первой и второй группах составила 3 года, в третьей – 2. Медиана длительности течения БШ до диагностики НХЛ в первых двух группах не различалась и составила 8,5 лет.

Таблица 7

Демографическая характеристика пациентов

Параметр	БШ (n = 82)	БШ+ССД (n = 37)	ССД (n = 12)	p^{1-2}	p^{1-3}
Мужчины: женщины, n	4:78	0:37	1:11	нз	нз
Возраст на момент дебюта РЗ, лет $M \pm \delta$	49,7 \pm 11,7	47,5 \pm 10,9	39,2 \pm 9,9	нз	0,003
Возраст на момент включения в исследование, лет $M \pm \delta$	58 \pm 10,5	60,2 \pm 8,5	49 \pm 11,5	нз	0,007
Возраст на момент постановки диагноза БШ, лет $M \pm \delta$	57,9 \pm 10,4	59,8 \pm 8,3	—	нз	нз
Длительность наблюдения, Ме [25; 75 перцентиль]	3 года [2; 6]	3 года [1; 6]	2 года [1; 2,5]	нз	нз
Длительность течения БШ до диагностики НХЛ, Ме [25; 75 перцентиль]	8,5 лет [4; 12]	8,5 [3,5; 12]	—	нз	—

Сокращения: БШ — болезнь Шёгрена, ССД — системная склеродермия, РЗ — ревматические заболевания, НХЛ — неходжкинская лимфома, $M \pm \delta$ — среднее арифметическое со стандартным отклонением; нз — не значимо.

3.1.2. Сравнительная характеристика лабораторных отклонений в исследуемых группах. Все пациенты были серопозитивны по АНФ, при этом у абсолютного большинства выявлялся центромерный тип свечения NEp-2 клеток, иной тип свечения (крапчатый и / или гомогенный) отмечен у единичных больных. Характерные для классической БШ лейкопения, РФ, анти-Ro-антитела, анти-La-антитела, повышение СОЭ, гипергаммаглобулинемия, повышение уровня IgG/IgA, криоглобулинемия выявлены у меньшинства пациентов (табл. 8). При сравнительном анализе лабораторных отклонений значимых различий в трёх группах не выявлено, за исключением отсутствия анти-Ro-

антител в группе ССД, статистически значимых различий по частоте обнаружения данных аутоантител в первой и второй группе не выявлено. Криоглобулинемия выявлена у единичных пациентов первой и второй групп, в половине случаев имела смешанный моноклональный, а в половине — смешанный поликлональный характер.

Таблица 8

Частота лабораторных изменений

Признак	БШ (n = 82)	БШ+ССД (n = 37)	ССД (n = 12)	p^{1-2}	p^{1-3}
АНФ her-2 ($\geq 1/320$)	82 (100%)	37 (100%)	12 (100%)	нз	нз
АМА	16 (27%)	9 (36%)	2 (50%)	нз	нз
РФ	18 (21,95%)	11 (29,73%)	1 (8,3%)	нз	нз
Анти-Ro-антитела	29 (35,37%)	8 (21,62%)	0	нз	0,03
Анти-La-антитела	7 (8,54%)	3 (8,11%)	0	нз	нз
Анти-Ro/La/РФ -	42 (51,2%)	20 (54%)	11 (91,6%)	нз	0,02
Анти-РНП70-антитела	0	3 (16,67%)	1 (11%)	нз	нз
Анти-Sc170-антитела	0	0	0	нз	нз
Снижение уровня С3	7 (8,54%)	4 (11,43%)	0	нз	нз
Снижение уровня С4	10 (12,2%)	9 (25,71%)	1 (12,5%)	нз	нз
Гипергаммаглобулинемия	14 (17%)	2 (5,41%)	1 (8,3%)	нз	нз
Повышение концентрации IgG	10 (12,2%)	1 (3%)	0	нз	нз
Повышение концентрации IgM	20 (24,4%)	8 (32%)	2 (40%)	нз	нз
Повышение концентрации IgA	14 (17%)	4 (12,5%)	1 (20%)	нз	нз
Повышение уровня СРБ	6 (7,32%)	6 (16,2%)	0	нз	нз
Криоглобулинемия	5 (12,5%)	2 (10,5%)	0	нз	нз
Моноклональная секреция	4 (12,5%)	2 (20%)	—	нз	-
Анемия	7 (8,5%)	5 (13,5%)	2 (16,7%)	нз	нз
Лейкопения	8 (9,7%)	2 (5,4%)	0	нз	нз
Тромбоцитопения	6 (7,3%)	1 (2,7%)	1 (8,3%)	нз	нз
Повышение СОЭ	12 (14,6%)	6 (16,2%)	4 (33%)	нз	нз

Сокращения: АНФ — антинуклеарный фактор; РФ — ревматоидный фактор; АМА — антимитохондриальные антитела, СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов; анти-РНП70-антитела — антитела к рибонуклеопротеину 70, анти-Sc170-антитела — антитела к топоизомеразе 1; нз — не значимо.

3.1.3. Сравнительная характеристика железистых проявлений в исследуемых группах. При анализе железистых проявлений БШ значимых различий между БШ и БШ+ССД не выявлено (табл. 9).

Таблица 9

Частота железистых проявлений

Признак	БШ (n = 82)	БШ+ССД (n = 37)	ССД (n = 12)	p^{1-2}	p^{1-3}
Сухость во рту	77 (93,9 %)	35 (94,6 %)	5 (41,67 %)	нз	< 0,0001
Рецидивирующие паротиты	14 (17 %)	7 (18,9 %)	0	нз	нз
Увеличение ОУСЖ	24 (29,2 %)	10 (27 %)	0	нз	нз
Паренхиматозный паротит при контрастной сиалографии	77 (93,9 %)	35 (100 %)	0	нз	< 0,0001
Сиалодохит	34 (41,46 %)	13 (37,14 %)	0	нз	0,01
Снижение количества слюны по данным сиалометрии	62/78 (79,5 %)	29/34 (85,3 %)	1/12 (8,33%)	нз	< 0,0001
Ксеростомия 3 ст.	36/78 (46,15 %)	18/34 (51,43 %)	0/12	нз	0,007
Гипоэхогенные полости в ОУСЖ по УЗИ	44/48 (91,67 %)	23/25 (92 %)	0/9	нз	< 0,001

ЛГИ МСЖ < 1 фокуса	4 (11,7 %)	2 (11,1 %)	—	нз	—
ЛГИ МСЖ 1–2 фокуса	5 (14,7 %)	5 (27,7 %)	—	нз	—
ЛГИ МСЖ 3–4 фокуса	14 (41,1%)	5 (27,7 %)	—	нз	—
ЛГИ МСЖ > 4 фокусов	11 (32,3 %)	6 (33,3 %)	—	нз	—
Лимфома	15 (18,3 %)	5 (13,5 %)	0	нз	нз
MALT-ткань	4 (5 %)	1 (3,2 %)	0	нз	нз
Сухость глаз	70 (85,37 %)	31 (83,78 %)	3 (25 %)	нз	< 0,0001
СКК	55 (67 %)	19 (51,35 %)	0	нз	0,0001
Увеличение слезных желез	0	0	0	нз	нз
Гиполакримия 3 ст.	42 (51,2 %)	17 (45,95 %)	0	нз	0,003

Сокращения: ОУСЖ — околоушные слюнные железы, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЛГИ — лимфогистиоцитарная инфильтрация, МСЖ — малые слюнные железы, фокус — скопление не менее 50 лимфоидных клеток в 4 мм² поверхности слюнной железы, СКК — сухой кератоконъюнктивит; нз — не значимо.

Выраженность лимфоидной инфильтрации МСЖ у этих пациентов также не различалась. Тяжёлые нарушения функции слюнных / слёзных желёз и значительные изменения при сиалографии и биопсии МСЖ при БШ и БШ+ССД наблюдались одинаково часто. Частота паренхиматозного паротита по данным контрастной сиалографии и УЗИ ОУСЖ была сопоставимой. Биопсия значительно увеличенных больших слюнных желёз позволила диагностировать MALT-лимфомы у 20 пациентов (80 %) и формирование MALT-ткани у пяти больных (20 %). Значимых различий по частоте выявления ЛПЗ при БШ и БШ+ССД не выявлено. Выраженная лимфоидная инфильтрация > 4 фокусов наиболее часто выявлялась у пациентов с ЛПЗ (у 11 пациентов с лимфомами выполнена биопсия МСЖ, у всех выявлена ЛГИ МСЖ > 4 фокусов).

При БШ+АЦА большинство железистых проявлений выявлялись статистически достоверно чаще, чем в группе ССД (*табл. 9*). Хотя жалобы на сухость во рту и предъявляли 41,7 %, а на сухость глаз — 25 % пациентов из группы ССД, объективные признаки поражения слюнных и слёзных желёз не выявлены ни у одного из них. Биопсия МСЖ пациентам из группы ССД не проводилась, а отсутствие стоматологических и офтальмологических признаков СШ/БШ позволило исключить эти проявления. Признаков MALT-лимфомы слюнных желёз, диагностированной в группе БШ+АЦА у 18,3 % пациентов, у пациентов с ССД не выявлено ни в одном случае. Международным классификационным критериям БШ ACR 2012 и ACR/EULAR 2016 соответствовали 76,5 % и 79,4 % пациентов из группы БШ соответственно, и 61,1 % пациентов из группы БШ+ССД (*рис. 3*).

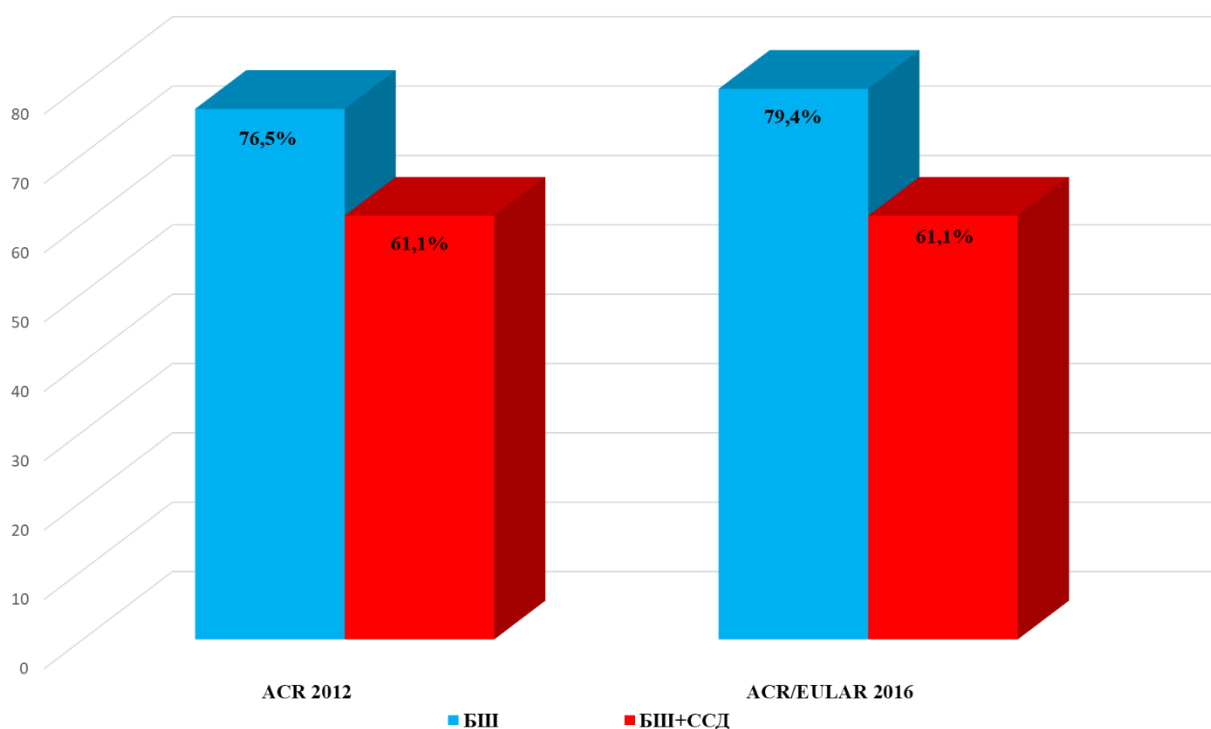


Рис. 3. Соответствие АЦА-позитивных пациентов исследуемых групп классификационным критериям болезни Шёгрена

Сокращения: БШ — болезнь Шёгрена, ССД — системная склеродермия, АЦА — антицентромерные антитела, ACR 2012, ACR/EULAR 2016 — критерии синдрома Шёгрена Американской коллегии ревматологов 2012 и конценсусной группы Американской коллегии ревматологов и Европейской противоревматической лиги 2016 г.

3.1.4. Сравнительная характеристика внежелезистых проявлений в исследуемых группах. В исследуемых группах с одинаковой частотой выявлялся ПБХ, в группах БШ и БШ+ССД также с одинаковой частотой выявлялся эпителиит билиарных протоков в рамках БШ. В большинстве случаев (89,5 %) данные состояния ассоциировались с позитивностью по АМА, а также повышением IgM. Другие часто выявляемые при классической БШ системные проявления — поражение периферической нервной системы, гипергаммаглобулинемическая пурпура, поражение почек, криоглобулинемический васкулит — были диагностированы у единичных пациентов (табл. 10). ИПЛ, артрит и артралгии достоверно более часто диагностировались у пациентов с БШ+ССД. У пациентов с ССД достоверно чаще, чем при БШ, выявлялись ИПЛ, перикардит и артрит, значимых различий по частоте поражения печени и других внежелезистых проявлений не отмечалось.

Частота внежелезистых проявлений

Признак	БШ (n = 82)	БШ+ССД (n = 37)	ССД (n = 12)	p^{1-2}	p^{1-3}
ПБХ	10 (12,2 %)	4 (10,8 %)	2 (16,6 %)	нз	нз
Эпителиит билиарных протоков при БШ	9 (11 %)	5 (13,5 %)	0	нз	нз
АИГ	3 (3,6 %)	1 (2,7 %)	0	нз	нз
Нейропатия	1 (1,2 %)	2 (5,4 %)	0	нз	нз
Лимфаденопатия	3 (3,6 %)	1 (2,7 %)	0	нз	нз
Поражение почек	2 (2,4 %)	1 (2,7 %)	0	нз	нз
ИПЛ	2/72 (2,8 %)	6/37 (16,2 %)	2/11 (18 %)	0,03	нз
Плеврит	1 (1,2 %)	1 (2,7 %)	0	нз	нз
Перикардит	2 (2,4 %)	4 (10,8 %)	4 (33 %)	нз	< 0,001
Криоглобулинемический васкулит	5 (6,1 %)	1 (2,7 %)	0	нз	нз
Гипергаммаглобулинемическая пурпура	1 (1,2 %)	0	0	нз	нз
Артрит	5 (6,1 %)	8 (21,6 %)	4 (33 %)	0,03	0,01
Артралгии	23 (28 %)	23 (62,1 %)	6 (50 %)	0,0004	нз
РА	4 (4,9 %)	0	0	нз	нз
АИТ	7/23 (30,4 %)	2/5 (40 %)	—	нз	—

Сокращения: ПБХ — первичный билиарный холангит, АИГ — аутоиммунный гепатит, ИПЛ — интерстициальное поражение лёгких, РА — ревматоидный артрит, АИТ — аутоиммунный тиреоидит; нз — не значимо.

3.1.5. Частота «склеродермических» изменений в исследуемых группах.

Признаки, условно отнесенные нами к изменениям «склеродермического» спектра (табл. 11), при БШ+ССД и ССД встречались достоверно чаще, чем при БШ. Отёк кистей, склеродактилия, проксимальная склеродерма, язвочки / рубчики не выявлены ни у одного пациента из группы БШ. ФР выявлен только у трети из них. В 66,7 % случаев он сопровождался капилляроскопическими изменениями склеродермического типа. Они также выявлены у трех пациентов с БШ без ФР. У всех пациентов с БШ отмечалось лёгкое течение ФР без образования язвочек или рубчиков. ИПЛ выявлялось у меньшинства пациентов, при этом в группе БШ+ССД достоверно более часто, чем в группе БШ. Легочная гипертензия в группе БШ не диагностирована ни в одном случае, при этом в группе БШ+ССД выявлена в 18,9 % случаев, в группе ССД — в 8,3 %. Таким образом, классификационным критериям ССД ACR/EULAR 2013 не удовлетворял ни один пациент из группы БШ.

Таблица 11

Частота изменений «склеродермического» спектра

Признак	БШ (n = 82)	БШ+ССД (n = 37)	ССД (n = 12)	p^{1-2}	p^{1-3}
Феномен Рейно	30 (36,7 %)	37 (100 %)	12 (100 %)	< 0,0001	< 0,0001
Капилляроскопические изменения склеродермического типа	23/48 (47,9 %)	34/36 (94,4 %)	10/11 (91 %)	< 0,0001	0,02

Склеродактилия (отек кистей)	0	32 (86,5 %)	12 (100 %)	< 0,0001	< 0,0001
Язвочки / рубчики	0	4 (10,8 %)	2 (16,7 %)	0,01	0,008
Амимия лица	1 (1,2 %)	17 (46 %)	5 (41,7 %)	< 0,0001	< 0,0001
Телеангиэктазии	3 (3,6 %)	23 (62 %)	5 (41,7 %)	< 0,0001	< 0,0001
Проксимальная склеродерма	0	2 (5,4 %)	0	нз	нз
ИПЛ	2/72 (2,8 %)	6/37 (16,2 %)	2/11 (18,8 %)	0,03	нз
ЛАГ	0/63	7/37 (18,9 %)	1/12 (8,3 %)	0,002	нз
ACR 2013 SSc	0	37 (100 %)	12 (100 %)	< 0,0001	< 0,0001

Сокращения: ИПЛ — интерстициальной поражение лёгких, ЛАГ — лёгочная артериальная гипертензия, ACR 2013 SSc — критерии системной склеродермии Американской коллегии ревматологов 2013 г.; нз — не значимо.

Приводим краткое описание двух клинических случаев, демонстрирующих особенности пациентов из группы БШ и БШ+ССД.

Клинический случай 1. Пациентка Б., 59 лет, поступила в НИИР в 2018 г. Больной себя считает с 2013 г., когда впервые появилась и в дальнейшем прогрессирующе нарастала сухость во рту, стал рецидивировать пришеечный кариес. С 2015 г. появились и стали нарастать сухость глаз, рези, ощущение песка в глазах. В январе 2018 г. возникло двустороннее безболезненное увеличение ОУСЖ, ПНЧСЖ, через месяц размер ПНЧСЖ нормализовался, однако увеличение ОУСЖ сохранялось. При обследовании по м/ж от января-февраля 2018 г.: ОАК, ОАМ, б/х крови в пределах нормы, СРБ 0,5 (норма 0–5), РФ 18 (норма 0–15), анти-ДНК-антитела и криоглобулины отрицательны, IgG4 в норме; АНФ 1:10240 (цитоплазматического и центромерного типов свечения), в иммуноблоте на АНА CENT-B ++++; по КТ с контрастированием ОГК, ОБП, забрюшинного пространства и малого таза — легочные поля без свежих очаговых и инфильтративных изменений, данных за лимфаденопатию и патологические образования нет; по УЗИ слюнных желез — диффузные изменения слюнных желез с множественными кистами; выполнена пункция ОУСЖ, по цитологии обилие лимфоидных элементов, преобладают зрелые формы, встречаются centroциты, клетки с реактивными изменениями, лимфоэпителиальный сиалоаденит (болезнь Микулича); консультация офтальмолога — нитчатый кератит; стоматологическое обследование не проводилось, диагноз установлен не был, лечение не проводилось. Обследовании в НИИР в 2018 г.: при осмотре обращали на себя внимание двустороннее увеличение ОУСЖ и ПНЧСЖ, железы плотные при пальпации, безболезненные, склеродактилии, отек кистей, уплотнения или пигментации кожи, кисетный рот, дигитальные язвочки, ФР, телеангиэктазия у пациентки не выявлялось, в остальном при осмотре без особенностей; моноклональной секреции по данным иммунохимического исследования крови и суточной мочи не обнаружено; в иммунологии АНФ нер-2 1/640 centr, АЦА > 300, СРБ, РФ, IgG, IgM, IgA, С3, С4, АМА, анти-РНП70-антитела, анти-Sc170-

антитела, анти-Ro/La-антитела — в пределах нормы, CD19+лимфоциты в периферической крови 2,3 % (норма 6–19%); при стоматологическом обследовании сиалометрия 0 мл (норма более 2,5), по сиалографии поздняя стадия паренхиматозного паротита, по биопсии МСЖ выраженная ЛГИ более 200 элементов в фокусе; при офтальмологическом обследовании диагностированы OU сухой кератоконъюнктивит, нитчатый кератит, гиполакримия 3 ст.; по Эхо-КГ без выраженной патологии, СДЛА в пределах нормы. Пациентке был установлен диагноз БШ железистой формы, ассоциированной с АЦА, данных за ССД получено не было. В связи со стойким увеличением слюнных желез была заподозрена лимфома, выполнена биопсия ОУСЖ, по данным гистологического, иммуногистохимического и ПЦР-исследований исследований с определением В-клеточной клональности диагностирована MALT-лимфома. Пациентке инициирована иммунохимиотерапия по схеме «R-C» (ритуксимаб + циклофосфамид), в ходе которой суммарно осуществлено 5 г циклофосфамида внутривенно, ритуксимаб вводился в дозе 375 мг/м² раз в три месяца. Через полгода после инициации терапии осуществлялось рестадирирование лимфомы с повторным выполнением биопсии ОУСЖ, констатирована клиническая (нормализация размеров слюнных желез) и гистологическая (отсутствие признаков лимфомы в ОУСЖ по данным гистологического исследования) ремиссия, однако молекулярной ремиссии достигнуто не было (сохранялась положительная В-клеточная клональность в биоптате ОУСЖ). В дальнейшем полтора года пациентке вводился ритуксимаб в дозе 375 мг/м² раз в три месяца, после чего осуществлено повторное рестадирирование лимфомы, при котором установлена полная клиническая, гистологическая и молекулярная ремиссия MALT-лимфомы. На протяжении двухлетнего динамического наблюдения признаков ССД у пациентки не отмечено. Данный клинический случай отчетливо демонстрирует достоверную БШ с АЦА, осложнившуюся развитием MALT-лимфомы, у пациентки без единого признака ССД. Следует обратить внимание, что характерных для классической БШ анти-Ro/La-антител, РФ, повышения СОЭ, лейкопении, гипергаммаглобулинемии, гипокомплементемии, внежелезистых проявлений, моноклональной секреции у пациентки не отмечалось, однако выявлены поздние стадии поражения слюнных желез и глаз, а также низкий уровень CD19+лимфоцитов в периферической крови. Также данный клинический пример отражает низкую информативность пункции ОУСЖ у пациента с лимфомой.

Клинический случай 2. У пациентки Г. в 2004 г. в возрасте 56 лет стойкий отёк лица, профузные поты, увеличение шейных л/у, при ларингоскопии выявлено кровоточащее образование в носоглотке, пункционная биопсия л/у — гиперплазия лимфоидных элементов с преобладанием зрелых форм. По данным морфологического исследования образования носоглотки и трепанобиопсии костного мозга диагностирована

экстранодальная диффузная В-клеточная мелкоклеточная лимфома с поражением носоглотки и костного мозга. Проведена ПХТ курсами СНОР (№ 6) и три курса лучевой терапии, далее поддерживающая терапия ритуксимабом. Через год терапии установлена клиническая ремиссия. В динамике проведены ПЭТ-КТ, трепанобиопсия костного мозга, повторная биопсия носоглотки, констатирована полная ремиссия, терапия ритуксимабом прекращена. В 2013 г. у пациентки развивается сухость рта, рези в глазах, связывала с лучевой терапией. Еще через год у пациентки возникают трехфазный ФР верхних, нижних конечностей и кончика носа, отёк кистей и амимия лица, рецидивирующие паротиты, правосторонняя нейропатия 2-й ветви тройничного нерва. Затем нарастание проявлений ФР, выраженная слабость, потеря 14 кг массы тела, артралгии, в крови стала выявляться моноклональная секреция G_k, высокопозитивные АНФ, антиРНП70-антитела, АЦА, в то же время анти-Ro/La-антитела, РФ у пациентки не выявлялись. При обследовании в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой диагностирована БШ с поражением слюнных желёз (паренхиматозный паротит, ксеростомия 2 ст.), глаз (сухой блефароконъюнктивит, гиполакримия 2 ст.) в сочетании с лимитированной формой ССД (трехфазный ФР, язвочки, рубчики, отёк кистей, уплотнение кожи лица, формирующийся кистный рот, дисфагия, нейропатия тройничного нерва, артралгии, миалгии, АЦА, анти-РНП70-антитела). При пересмотре блоков гистологических препаратов образования носоглотки и трепанобиопсии костного мозга: иммунофенотип CD20+, CD79a+, bcl2+, CD5-, CD10-, CD23-, Ki-67 — 50 %; морфология и иммуноморфология препаратов лимфоузла, носоглотки и трепанобиоптата костного мозга характерна для генерализованной лимфомы маргинальной зоны с поражением лимфоузлов с экстранодальной лимфомой носоглотки MALT-типа с поражением костного мозга (Д-MALT) и высокой пролиферативной активностью. В настоящее время пациентке проводится терапия ритуксимабом 500 мг раз в шесть месяцев по поводу БШ и ССД, а также терапия простаноидами в связи с выраженным ФР, отмечен положительный эффект. Данный случай демонстрирует возникновение у АЦА-позитивной пациентки достоверных БШ и лимитированной ССД через девять лет после диагностики ЛПЗ и проведения ПХТ.

3.2. Сравнительная характеристика пациентов с АЦА-позитивной БШ и пациентов с классическим вариантом БШ (1 и 4 группы)

3.2.1. Демографическая характеристика пациентов. В обеих группах среди пациентов преобладали женщины, возраст пациентов в группе БШ-АЦА+ был достоверно

выше, в сравнении с пациентами с классической БШ, но длительность БШ до диагностики лимфомы в группах не различалась. Медиана длительности наблюдения в основной и контрольной группах составила три и два года соответственно (табл. 12).

Таблица 12

Демографическая характеристика пациентов

Параметр	БШ-АЦА+ (n = 82)	БШ-АЦА- (n = 64)	p-критерий
Мужчины: женщины, n	4:78	3:61	нз
Возраст на момент дебюта заболевания, лет $M \pm \delta$	49,7 \pm 11,7	43,2 \pm 15,8	0,004
Возраст на момент включения в исследование, лет $M \pm \delta$	58 \pm 10,5	52 \pm 15,5	0,006
Возраст на момент постановки диагноза БШ, лет $M \pm \delta$	57,9 \pm 10,4	51,5 \pm 15,5	0,003
Длительность наблюдения, Ме [25; 75 перцентиль]	3 года [2; 6]	2 года [1; 3,5]	нз
Длительность БШ до диагностики лимфомы, Ме [25; 75 перцентиль]	8,5 [4; 12]	8,1 [3,5; 11]	нз

Сокращения: БШ — болезнь Шёгрена, АЦА — антицентромерные антитела, $M \pm \delta$ — среднее арифметическое со стандартным отклонением, нз — не значимо.

3.2.2. Частота встречаемости основных иммунологических и лабораторных отклонений. В исследуемых группах все пациенты были серопозитивны по АНФ. В группе БШ-АЦА+ обнаружена достоверно более низкая частота РФ, анти-Ro/La-аутоантител, гипокомплементемии, гипергаммаглобулинемии, повышенных уровней IgG, СРБ, повышения СОЭ, а также лейкопении и анемии, в сравнении с группой БШ-АЦА-. При этом более половины пациентов основной группы (n = 42, 51,2 %) серонегативны как по анти-Ro/La-аутоантителам, так и по РФ (в группе сравнения — n = 7, 10,9 %). Напротив, в группе АЦА-позитивных пациентов обнаружена достоверно более высокая частота АМА и повышенных уровней IgM. Частота криоглоблинемии и моноклональной секреции в исследуемых группах не различалась (табл. 13).

Таблица 13

Частота основных лабораторных отклонений

Признак	БШ-АЦА+ (n = 82)	БШ-АЦА- (n = 64)	p-критерий
АНФ her-2 ($\geq 1/320$)	82 (100 %)	64 (100 %)	нз
АМА	16 (27 %)	0	0,04
РФ	18 (21,95 %)	46 (71,9 %)	< 0,0001
Анти-Ro-антитела	29 (35,37 %)	52 (81,25 %)	< 0,0001
Анти-La-антитела	7 (8,54 %)	33 (40,6 %)	< 0,0001
Анти-Ro/La/РФ -	42 (51,2 %)	7 (10,9 %)	< 0,0001
Снижение уровня С3	7 (8,54 %)	15 (23,4 %)	0,01
Снижение уровня С4	10 (12,2 %)	15 (23,4 %)	нз
Гипергаммаглобулинемия	14 (17 %)	29 (45,3 %)	0,0002
Повышение концентрации IgG	10 (12,2 %)	29 (45,3 %)	< 0,0001
Повышение концентрации IgM	20 (24,4 %)	5 (7,8 %)	0,006
Повышение концентрации IgA	14 (17 %)	4 (6,25 %)	нз

Повышение уровня СРБ	6 (7,32 %)	16 (25 %)	0,003
Криоглобулинемия	5 (12,5 %)	7 (24,1 %)	нз
Моноклональная секреция	4 (12,5 %)	5 (18,5 %)	нз
Анемия	7 (8,5 %)	15 (23,4 %)	0,01
Лейкопения	8 (9,7 %)	20 (31,2 %)	0,001
Тромбоцитопения	6 (7,3 %)	1 (1,5 %)	нз
Повышение СОЭ	12 (14,6 %)	39 (60,9 %)	< 0,0001

Сокращения: АНФ — антинуклеарный фактор; РФ — ревматоидный фактор; АМА — антимитохондриальные антитела, СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов; нз — не значимо.

3.2.3. Частота железистых проявлений. При сравнительном анализе железистых проявлений (*табл. 14*) обращает на себя внимание низкая частота рецидивирующих паротитов в группе БШ-АЦА+ и высокая частота комбинации паренхиматозного паротита с сиалодохитом.

Таблица 14

Частота железистых проявлений

Признак	БШ-АЦА+ (n = 82)	БШ-АЦА- (n = 64)	p-критерий
Сухость во рту	77 (93,9 %)	61 (95,31 %)	нз
Рецидивирующие паротиты	14 (17 %)	20 (31,25 %)	0,04
Увеличение ОУСЖ	24 (29,2 %)	21 (32,8 %)	нз
Паренхиматозный паротит	77 (93,9 %)	61 (95,3 %)	нз
Сиалодохит	34 (41,46 %)	3 (4,7 %)	< 0,0001
Снижение количества слюны по данным сиалометрии	62/78 (79,5 %)	56/64 (87,5 %)	нз
Ксеростомия 3 ст.	36/78 (46,15 %)	35/64 (54,7 %)	нз
Полости в паренхиме СЖ по УЗИ	44/48 (91,67 %)	28/31 (90,3 %)	нз
ЛГИ МСЖ <1 фокуса	4 (11,7 %)	1 (5 %)	нз
ЛГИ МСЖ 1-2 фокуса	5 (14,7 %)	7 (35 %)	нз
ЛГИ МСЖ 2-4 фокуса	14 (41,1 %)	5 (25 %)	нз
ЛГИ МСЖ > 4 фокусов	11 (32,3 %)	7 (35 %)	нз
Лимфома	15 (18,3 %)	10 (15,6 %)	нз
МАЛТ-ткань	4 (5 %)	2 (1,3 %)	нз
Сухость глаз	70 (85,37 %)	55 (85,9 %)	нз
СКК	55 (67 %)	36 (56,25 %)	нз
Увеличение слезных желез	23 (28 %)	15 (23,4 %)	нз
Гиполакримия 3 ст.	42 (51,2 %)	28 (43,75 %)	нз

Сокращения: ОУСЖ — околоушные слюнные железы, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЛГИ — лимфогистиоцитарная инфильтрация, МСЖ — малые слюнные железы, фокус — скопление не менее 50 лимфоидных клеток в 4 мм² поверхности слюнной железы, СКК — сухой кератоконъюнктивит; нз — не значимо.

Частота субъективной и объективной сухости во рту и её выраженность в группах не различались. Частота паренхиматозного паротита, обнаруживаемого по данным сиалогграфии и УЗИ, также не отличалась и была сопоставима у пациентов обеих когорт.

Выраженность ЛГИ МСЖ в исследуемых группах была одинаковой. Лимфомы слюнных желёз в двух группах выявлялись с одинаковой частотой (18,3 и 15,6 % соответственно). Разницы по частоте и выраженности поражения глаз в исследуемых группах не выявлено.

3.2.4. Частота внежелезистых проявлений. При анализе внежелезистых проявлений (таб. 15) в группе БШ-АЦА+ часто выявлялся ПБХ и эпителиит билиарных протоков (12,2% и 11% соответственно), в то время как в группе БШ-АЦА- данные состояния не выявлены ни у одного пациента. Напротив, поражение периферической нервной системы, ИПЛ, гипергаммаглобу-линемическая пурпура, артралгии и АИТ значимо чаще выявлялись в группе БШ-АЦА-. Лимфаденопатия, поражение почек, серозиты в контрольной группе также встречались чаще, но статистической значимости по частоте данных состояний получено не было.

Таблица 15

Частота внежелезистых проявлений

Признак	БШ-АЦА+ (n = 82)	БШ-АЦА- (n = 64)	p-критерий
ПБХ	10 (12,2 %)	0	0,002
Эпителиит билиарных протоков при БШ	9 (11 %)	0	0,002
АИГ	3 (3,6 %)	0	нз
Периферическая нейропатия	1 (1,2 %)	7 (10,9 %)	0,008
Лимфаденопатия	3 (3,6 %)	5 (7,8 %)	нз
Поражение почек	2 (2,4 %)	7 (10,9 %)	нз
ИПЛ	2/72 (2,8 %)	6/34 (17,65 %)	0,02
Плеврит	1 (1,2 %)	5 (7,8 %)	нз
Перикардит	2 (2,4 %)	5 (7,8 %)	нз
Криоглобулинемический васкулит	5 (6,1 %)	6 (9,4 %)	нз
Гипергаммаглобулинемическая пурпура	1 (1,2 %)	10 (15,6 %)	0,004
Артрит	5 (6,1 %)	9 (14 %)	нз
Артралгии	23 (28 %)	29 (45,3 %)	0,03
РА	4 (4,9 %)	5 (7,8 %)	нз
АИТ	7/23 (30,4 %)	7/8 (87,5 %)	0,02

Сокращения: ПБХ — первичный билиарный холангит, АИГ — аутоиммунный гепатит, ИПЛ — интерстициальное поражение лёгких, РА — ревматоидный артрит, АИТ — аутоиммунный тиреоидит; нз — не значимо.

3.2.5. Частота изменений «склеродермического» спектра. При сравнении в исследуемых группах частоты встречаемости признаков, условно отнесенных нами к изменениям «склеродермического» спектра (табл. 16), выявлены значимо более высокая частота ФР с капилляроскопическими изменениями склеродермического типа при БШ-АЦА+ и ИПЛ при БШ-АЦА-, значимой разницы по частоте других изменений не выявлено. Ни один пациент из группы БШ-АЦА+ не соответствовал классификационным критериям ССД АСР 2013, двум пациентам из группы БШ-АЦА- установлен диагноз ССД (один с лимитированной формой, другой с диффузной).

Частота изменений «склеродермического» спектра

Признак	БШ-АЦА+ (n = 82)	БШ-АЦА- (n = 64)	p-критерий
феномен Рейно	30 (36,7 %)	3 (4,7 %)	< 0,001
Капилляроскопические изменения склеродермического типа	23/48 (47,9 %)	2/4 (50 %)	нз
Склеродактилия (отек кистей)	0	2 (3,1 %)	нз
язвочки / рубчики	0	0	нз
амимия лица	1 (1,2 %)	2 (3,1 %)	нз
телеангиэктазии	3 (3,6 %)	2 (3,1 %)	нз
проксимальная склеродерма	0	1 (1,6 %)	нз
ИПЛ	2/72 (2,78 %)	6/34 (17,6 %)	0,02
ЛАГ	0	0	нз
ACR 2013 SSc	0	2 (3,1 %)	нз

Сокращения: ИПЛ — интерстициальной поражение лёгких, ЛАГ — лёгочная артериальная гипертензия, ACR 2013 SSc — критерии системной склеродермии Американской коллегии ревматологов 2013 г.; нз — не значимо.

3.3. Поражение печени у пациентов с АЦА-позитивной БШ

3.3.1. Общая характеристика поражений печени в исследуемой группе. По результатам обследования (*рис. 5*), у 25 из 82 пациентов (30,5 %) с АЦА-позитивной БШ (1 группа) выявлены признаки поражения печени: у 18 пациентов (72 %) из них выявлены признаки холестаза по данным биохимического анализа крови (повышение щелочной фосфатазы (ЩФ) более 2 норм и / или гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) более 5 норм); у 17 (68 %) — стойкое (более 2 норм) повышение трансаминаз; у 10 (40 %) — повышение общего билирубина; у шести пациентов (24 %), у которых не было отклонений в биохимическом анализе крови, выявлены высокие уровни АМА, и они также были включены в группу пациентов с поражением печени. Из 18 пациентов с признаками стойкого холестаза у 11 были также выявлены высокие цифры АМА, и согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени [114] и Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени [17] им был установлен диагноз ПБХ, биопсия печени в дальнейшем проведена у шести из них с целью стадирования и исключения перекрёстного синдрома с АИГ. Семь из 18 пациентов с признаками холестаза были АМА-негативны: один пациент с ВГВ был исключен из исследования, двум пациентам с диагностической целью проведена биопсия печени (у обоих подтвержден диагноз АМА-негативного ПБХ), у четырех пациентов биопсия печени не была осуществлена, и диагноз трактовался как холестаз неуточненного генеза. Из шести пациентов с бессимптомным

повышением АМА биопсия печени выполнена только у одного, у которого по ее результатам был установлен диагноз ПБХ. Таким образом, аутоиммунный характер поражения печени выявлен у 19 из 82 пациентов (23,2 %) (рис. 4).

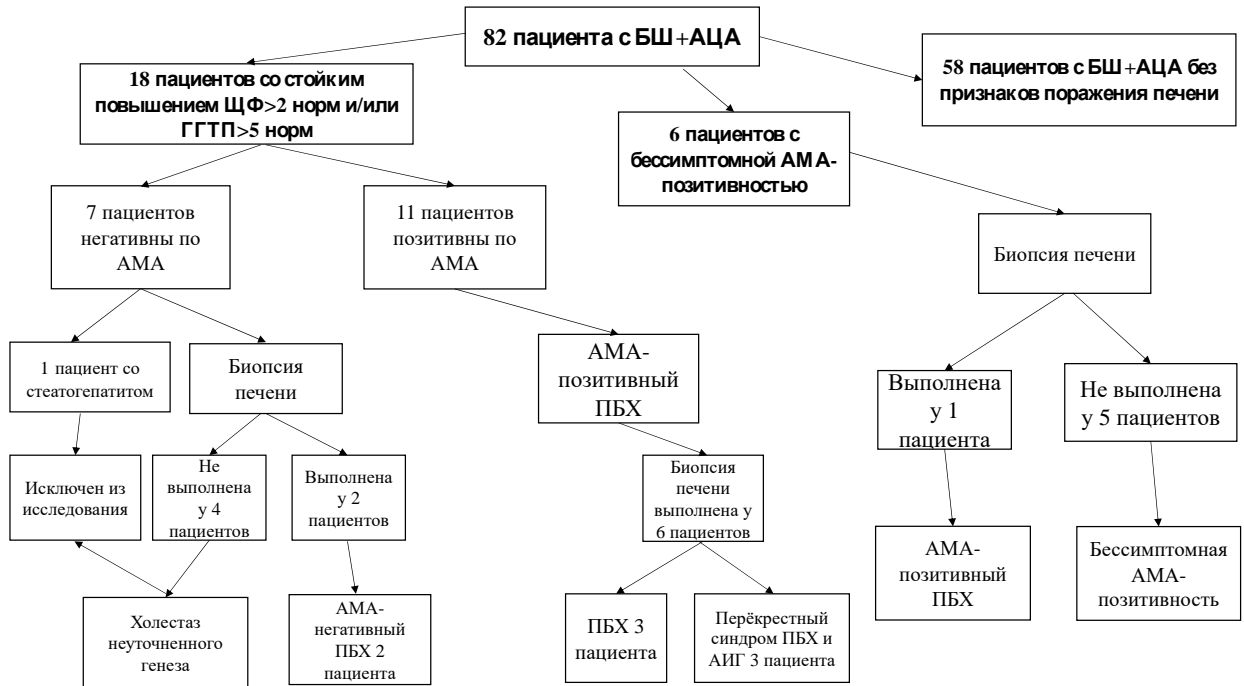


Рис. 4. Частота и характер поражений печени у пациентов с БШ и АЦА

Сокращения: БШ — болезнь Шёгрена, АЦА — антицентромерные антитела, АМА — антимитохондриальные антитела, ЩФ — щелочная фосфатаза, ГГТП — гаммаглутамилтранспептидаза, ПБХ — первичный билиарный холангит, АИГ — аутоиммунный гепатит.

3.3.2. Характеристика аутоиммунных поражений печени у пациентов с АЦА-позитивной БШ.

3.3.2.1. Демографическая характеристика пациентов с аутоиммунными поражениями печени в исследуемой группе. Закономерно в исследуемой группе отмечалось значительное преобладание женщин (18:1). Медиана длительности наблюдения составила четыре года (табл. 17).

Таблица 17

Демографическая характеристика пациентов

Параметр	БШ+АЦА + аутоиммунное поражение печени (n = 19)
Мужчины: женщины, n	1:18
Возраст на момент дебюта БШ, лет $M \pm \delta$	48,2±10
Возраст на момент включения в исследование, лет $M \pm \delta$	57,9±7
Возраст на момент постановки диагноза БШ, лет $M \pm \delta$	57,8±7
Возраст на момент обнаружения признаков поражения печени, лет $M \pm \delta$	54,6±9,4
Возраст на момент установления диагноза заболевания печени, лет $M \pm \delta$	56,6±8
Длительность наблюдения, Ме [25; 75 процентиль]	4 года [1,5; 7,5]

Сокращения: БШ — болезнь Шёгрена, АЦА — антицентромерные антитела, $M \pm \delta$ — среднее арифметическое со стандартным отклонением.

3.3.2.2. Иммунологические и лабораторные отклонения у пациентов с аутоиммунными поражениями печени в исследуемой группе. При анализе иммунологических и лабораторных отклонений в исследуемой группе (*табл. 18*) АМА выявлены у большинства пациентов. Все пациенты были высоко позитивны по АНФ, у большинства выявлено центромерное свечение. Повышение сывороточного уровня IgM обнаружено почти у половины пациентов. Выявленные случаи гипергаммаглобулинемии были обусловлены именно повышением уровней IgM, уровни IgG оставались в пределах нормальных значений, за исключением трех пациентов, у которых впоследствии установлен диагноз перекрёстного синдрома ПБХ/АИГ. Цитопении выявлены у единичных пациентов и ассоциировались с гиперспленизмом в рамках портальной гипертензии. Повышение (> 2 норм) трансаминаз (во всех случаях были повышены как АСТ, так и АЛТ) выявлено более чем у половины пациентов, у двух третей — повышение ЩФ (> 2 норм), у трех четвертей — повышение ГГТП (> 5 норм). Нарушение синтетической функции печени в виде снижения уровней сывороточного альбумина и протромбинового индекса (ПТИ) выявлено у единичных больных и ассоциировалось с тяжелым поражением печени и развитием цирроза.

Таблица 18

Лабораторная характеристика пациентов с аутоиммунным поражением печени при БШ и АЦА (N = 19)

Признак	Абс. число пациентов	%
АМА (> 10 ЕД/мл)	17	89,5
Гипергаммаглобулинемия ($> 18\%$)	6	31,6
Повышение IgG	3	15,8
Повышение IgM	8	42,1
Повышение СРБ (> 5 мг/л)	1	5,3
Анемия (< 120 г/л)	3	15,8
Лейкопения ($< 4 \times 10^9$ /л)	5	26,3
Тромбоцитопения ($\leq 100 \times 10^9$ /л)	4	21
Повышение АЛТ/АСТ (> 2 норм)	12	63,2
Повышение ЩФ (> 2 норм)	13	68,4
Повышение ГГТП (> 5 норм)	14	73,7
Повышение о. билирубина (> 21 мкмоль/л)	7	36,8
Повышение о. холестерина ($> 5,3$ ммоль/л)	10	52,6
Снижение альбумина (< 35 г/л)	3	15,8
Снижение ПТИ (ниже 60 %)	3	15,8

Сокращения: АМА — антимитохондриальные антитела, СРБ — С-реактивный белок, АЛТ/АСТ — аланинаминотрансфераза/аспартатаминотрансфераза, ЩФ — щелочная фосфатаза, ГГТП — гаммаглутамилтранспептидаза, ПТИ — протромбиновый индекс.

3.3.2.3. Клиническая характеристика аутоиммунных поражений печени в исследуемой группе. Клинически поражение печени у пациентов с БШ+АЦА (табл. 19) в большинстве случаев характеризовалось бессимптомным медленно прогрессирующим течением, как правило, без выраженных признаков прогрессирования при динамическом наблюдении (медиана наблюдения составила четыре года).

Таблица 19

Клиническая характеристика пациентов с поражением печени при БШ и АЦА (N = 19)

Признак	Абс. число пациентов	%
Боль / тяжесть в правом подреберье	6	31,6
Желтуха	3	15,8
Кожный зуд	5	26,3
Гепатомегалия	10	52,6
Спленомегалия	5	26,3
Печеночная энцефалопатия	2	10,5
Асцит	1	5,3
ВРВП	2	10,5
Портальная гипертензия	3	15,8
Остеопороз	6/8	75
Цирроз Классификация цирроза по Чайлд-Пью	3	15,8
	Класс А Класс В Класс С	0 2 1
Диагноз заболевания печени при включении в исследование		
ПБХ	14/19	73,7
в т. ч. перекрёстный синдром ПБХ/АИГ	3/19	15,8
Бессимптомная АМА-позитивность	6/19 (*)	31,6
ПБХ		
АМА-позитивный	12/14	85,7
АМА-негативный	2/14	14,3
Стадии ПБХ по биопсии печени (n = 9)		
1 ст.	5	55,5
2 ст.	1	11,1
3 ст.	3	33,3
4 ст.	0	0

Примечания: ВРВП — варикозное расширение вен пищевода, ССД — системная склеродермия, * у одного из шести пациентов с бессимптомной АМА-позитивностью выполнена биопсия печени, обнаружена картина ПБХ 1 ст.

Признаки цирроза выявлены у трёх (15,8 %) из 19 пациентов. Для демонстрации клинических особенностей течения тяжелого поражения печени с формированием цирроза при ПБХ у пациента с АЦА-позитивными БШ и ССД, приводим краткое описание клинического случая.

Клинический случай 3. Пациентка У., 1960 г. р., в 2017 г. в возрасте 58 лет поступила в НИИР с жалобами на сухость во рту и глазах, артралгии, кожный зуд, тяжесть в правом подреберье, а также периодическое повышение АД до 180/110.

Из анамнеза: больной себя считает с 2004 г., когда появились преходящие боли в лучезапястных суставах. С 2006 г. обратила внимание на стойкое повышение СОЭ, с 2008 г. — на сухость в глазах и во рту. В 2009 г. обратила внимание на двухфазный ФР, отек кистей, телеангиоэктазии. В анализах крови от 2015 г. впервые выявлено повышение ЩФ 875-1125 Ед/л (норма до 250), ГГТ 128-496 Ед/л (норма до 32), общ. и прям. билирубин — в норме, общ. белок в норме, мочевиная кислота — 561-339-319 мкмоль/л (норма до 320). В октябре 2017 г. при обследовании в НИИР: в ОАК лейкоциты $4.4-3.8 \cdot 10^9$ (норма 4,5-9), Нв 110 г/л (норма 120-150, у пациентки нормохромная нормоцитарная анемия, проба Кумбса отрицательная), тромбоциты $120 \cdot 10^9$ (норма 180-320), СОЭ 35 мм/час; в б/х крови общий билирубин — норма, пр. билирубин 5,3-8,14 мкмоль/л (0-5,1), АСТ 111-68 Ед/л (норма 0-40), АЛТ 91-55 Ед/л (норма 0-40), ЩФ 840-766 Ед/л (норма 35-129), ГГТП 455-425 Ед/л (норма 5-50), мочевиная к-та 510 мкмоль/л (норма 200-420), общий ХС 8,6 ммоль/л (норма 3,9-6,2), общий белок 69 г/л (норма 66-87), альбумин 31,9 г/л (норма 35-52); в коагулограмме ПТИ 65 % (норма 70-130), остальные показатели в пределах нормы; в иммунологии IgG, А — в норме, IgM 3,4 г/л (норма 0,4-2,3), АЦА более 300 Ед/мл, антиRo > 200 Ед/мл, АНФ нер-2 1/640 centr (норма менее 1/160), С3, С4, РФ, СРБ, криоглобулины, АМА-M2 — в пределах нормы; в ОАМ белок 1,1-0,9 г/л, эритроц. 0-0-1 в п/з, лейкоц. 2-3 в п/з, цил. 0-1-2 гиал. в п/з; проба мочи по Нечипоренко — эритроциты 3 900 (норма до 1 000), лейкоциты 2 300 (норма до 2 000), цилиндры 2 в камере; суточная протеинурия 2,1 г при объеме мочи 1640 мл; ЭГДС — венэктазия в/3 пищевода, рефлюкс-эзофагит, гастрит; капилляроскопия — переходный активный склеродермический тип изменений; МСКТ ОГК — без свежих очаговых и инфильтративных изменений; Эхо-КГ — камеры сердца не расширены, вероятно, легочная гипертензия (СДЛА 38 мм рт. ст.); ФВД — показатели в пределах нормы; стоматолог — сиалометрия 0,7 мл (норма более 2,5), паренхиматозный паротит и сиалодохит по сиалографии, биопсия МСЖ — умеренно выраженный хронический сиалоаденит с ЛГИ от 30 до 180 элементов в отдельном фокусе; УЗИ слюнных желез — диффузно неоднородная структура слюнных желез из-за множественных гипоэхогенных полостей; офтальмолог — незначительное снижение слезопродукции, признаков СКК нет; по УЗИ ОБП гепатоспленомегалия, диффузные изменения печени, кальцинаты в ее паренхиме, признаки портальной гипертензии, портальная вена 15 мм (норма до 13 мм), свободная жидкость в брюшной полости; биопсия печени — морфологическая картина

хронического гепатита низкой гистологической активности, стадия фиброза 3, с признаками негнойного деструктивного холангита и дуктопении, картина не противоречит поражению печени при ПБХ; биопсия почки — фокальный сегментарный гломерулосклероз, гипертонический нефроангиосклероз. По результатам обследования был установлен диагноз: системная склеродермия, лимитированная форма (отек кистей, ФР, телеангиэктазии, вероятная ЛАГ, капилляроскопические изменения склеродермического типа, АЦА) в сочетании с болезнью Шёгрена (паренхиматозный паротит, сиалоаденит по биопсии МСЖ, анти-Ro-антитела) и первичным билиарным холангитом с развитием цирроза печени класса А по Чайлд-Пью (гепатоспленомегалия с гиперспленизмом, нарушение белковосинтетической функции печени, асцит, портальная гипертензия), а также фокально-сегментарным гломерулосклерозом на фоне длительно текущей артериальной гипертензии. Назначен метипред 4 мг/сут, микофенолата мофетил 1→2 г/сут, урсодезоксихолевая кислота 1000 мг/сут. При динамическом обследовании через шесть месяцев у пациентки констатирована недостаточная эффективность проводимой терапии (прогрессирование сухости во рту и глазах, сохранение признаков активного поражения печени и почек, высокая воспалительная активность в анализах), ввиду чего к ней присоединен РТМ по стандартной схеме. Через год комбинированной терапии ритуксимабом и микофенолатом мофетилом констатирована удовлетворительная эффективность терапии, купирование артралгий и отёка кистей, уменьшение сухости во рту и глазах, значительное снижение АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТП, IgM, нормализация уровня Hb и тромбоцитов, нарастание уровня альбумина в крови, отсутствие признаков портальной гипертензии, нормализация СДЛА по данным Эхо-КГ, однако отмечено сохранение протеинурии и цилиндрурии. В настоящее время пациентка получает РТМ и урсодезоксихолевую кислоту, микофенолата мофетил отменен, состояние остается стабильным. Данный клинический случай демонстрирует сочетание БШ, лимитированной ССД, фокально-сегментарного гломерулосклероза, а также тяжелого течения АМА-негативного ПБХ с развитием цирроза у положительной по АЦА пациентки.

В настоящем исследовании на основании клинико-лабораторно-морфологических признаков ПБХ диагностирован у 14 пациентов, у трех из которых имелся перекрестный синдром с АИГ (все три случая диагностированы на основании данных биопсии печени). АМА-негативный ПБХ диагностирован у двух больных при морфологическом исследовании биоптатов печени. Бессимптомная АМА-позитивность (без повышения ЩФ, ГГТП, АЛТ/АСТ, билирубина и без симптомов поражения печени) выявлена у шести пациентов, у одного из них проведена биопсия печени, при которой выявлены признаки ПБХ. Таким образом, биопсия печени проведена девяти пациентам, во всех случаях

диагностирован ПБХ (перекрестный синдром с АИГ установлен в трех случаях). В остальных пяти случаях ПБХ диагноз установлен исключительно на основании клинических и лабораторных данных. При оценке гистологических стадий ПБХ у пяти пациентов обнаружены признаки ПБХ 1 стадии, у одного — ПБХ 2 стадии, у трех — ПБХ 3 стадии.

При динамическом наблюдении в нашем исследовании у пяти пациентов с 1 стадией ПБХ по биопсии печени и у пяти АМА-позитивных пациентов без функциональных нарушений печени в течение всего периода наблюдения (медиана два года [1,25; 7]) клинического и лабораторно-инструментального прогрессирования поражения печени не отмечено (повторная биопсия печени не выполнялась), ввиду чего мы считаем, что у данных пациентов имеется эпителиит билиарных протоков как проявление железистых поражений при БШ, а не ПБХ. Часть данных пациентов находилась на анти-В-клеточной терапии РТМ с нормализацией функциональных нарушений печени при динамическом контроле. Для демонстрации особенностей течения эпителиита билиарных протоков при БШ, его отличий от ПБХ приводим краткое описание клинического случая пациента из данной группы.

Клинический случай 4. Пациентка Е. обратилась в НИИР в 2015 г. с жалобами на побеление пальцев кистей на холоде с последующим их посинением и покраснением, сопровождающиеся их онемением.

Из анамнеза: больной себя считает с 2001 г., когда впервые возник трёхфазный ФР, в 2008 г. обратила внимание на сухость во рту, тогда же эпизод двустороннего паротита и периодическая сухость глаз. Обследование проведено только в 2014 г., тогда в ОАК без отклонений от нормы, в б/х крови АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП в пределах нормы, РФ отр., АНФ 1 на 10 240 центромерного свечения, в иммуноблоте высокопозитивны SS-A/Ro-52 и антитела к СЕНР-В, а также АМА-М2. Врачами по м/ж устанавливался диагноз ССД, проводилась только сосудистая терапия простаноидами по поводу выраженного ФР. При обследовании в НИИР в 2015 г.: при осмотре отека пальцев, склеродактилии, индурации кожи, кистного рта, язвочек, рубчиков, телеангиэктазий, амимии лица нет; кожный покров и склеры обычной окраски, артритов нет, слюнные и слезные железы, периферические л/у, печень и селезенка не увеличены, слизистая оболочка рта суховата, свободной слюны мало; в иммунологическом анализе крови АНФ 1/1280 центр, АЦА более 300 Ед/мл (норма 0–10), АМА-М2 192,5 Ед/мл (норма 0–10), анти-Ro 53,3 Ед/мл (норма 0–25), РФ и СРБ в пределах нормы, в иммуноблоте на аутоиммунные заболевания печени АМА-М2 и SP-100 высокопозитивны, С3, С4 в пределах нормы, анти-РНП70, анти-Scl70 — отрицательны; ОАК, б/х анализ крови (в т. ч. трансаминазы, ЩФ, ГГТП и

билирубин), коагулограмма в пределах нормы; Эхо-КГ и КТ органов грудной клетки без патологии; по данным УЗИ органов брюшной полости без патологии, печень и селезенка не увеличены, свободной жидкости в брюшной полости нет; капилляроскопия — ранний активный склеродермический тип изменений; стоматологическое обследование — стимулированная сиалометрия 1,8 мл (норма более 2,5 мл), сиалография — паренхиматозный паротит выраженной стадии, сиалодохит; при офтальмологическом исследовании признаков БШ/СШ не выявлено. Пациентке выполнена биопсия печени, по данным гистологического исследования: картина хронического гепатита с поражением желчных протоков и умеренным паренхиматозным билирубиностазом, низкой гистологической активности, стадия фиброза 1, морфологическая картина поражения печени при ПБХ 1 стадии. Пациентке был установлен диагноз БШ с поражением слюнных желез (паренхиматозный паротит, ксеростомия 1 ст.), билиарных протоков (АМА+, гистологически ПБХ 1 ст.), сосудов (ФР с капилляроскопическими нарушениями склеродермического типа), иммунологическими нарушениями (АНФ+, Ro+, АЦА+), риск присоединения ССД был расценен как высокий; инициирована анти-В-клеточная терапия ритуксимабом по стандартной схеме и урсодезоксихолевой кислотой по 500 мг в сутки. Урсодезоксихолевою кислоту пациентка не принимает с 2017 г., терапия ритуксимабом осуществляется по настоящее время, признаков прогрессирования поражения печени при динамическом обследовании на протяжении 5 лет наблюдения у пациентки не выявляется. Обращает на себя внимание, что в 2018 г. у пациентки появились телеангиэктазии, сохранялся выраженный ФР, и диагноз пересмотрен на сочетание БШ и лимитированной ССД согласно критериям ACR/EULAR 2013 [184]. Приведенный клинический случай демонстрирует мягкое течение эпителиита билиарных протоков с отсутствием прогрессирования поражения печени в динамике у пациентки с гистологической и серологической картиной ПБХ, а также постепенное развитие признаков ССД и БШ у АЦА-позитивной пациентки.

3.4. Лимфопролиферативные заболевания у АЦА-позитивных пациентов.

3.4.1. Общая характеристика АЦА-позитивных пациентов с лимфомами. В настоящем исследовании ЛПЗ диагностированы у 20 АЦА-позитивных пациентов: у 18,3 % (n = 15/82) из группы БШ и у 13,5 % (n = 5/37) из группы БШ+ССД, в группе ССД лимфом не было. Таким образом, лимфомы диагностированы только у тех пациентов, у которых имелась БШ, различий по частоте лимфом между 1 и 2 группами не получено. Во всех случаях ЛПЗ были представлены В-клеточными НХЛ. У 18 из 20 пациентов диагностированы MALT-лимфомы слюнных желёз, у двух пациентов развитие лимфомы патогенетически не было связано с РЗ и отмечалось задолго до его дебюта (один пациент с

генерализованной ЛМЗ с поражением лимфоузлов с экстранодальным поражением носоглотки MALT-типа и поражением костного мозга [диссеминированная MALT-лимфома], один — с ДВККЛ с поражением внутригрудных, подмышечных, внутрибрюшных и забрюшинных л/у). Последующая трансформация MALT-лимфомы в ДВККЛ выявлена у двух пациентов (1 с БШ и 1 с сочетанием БШ и ССД) (рис. 5).

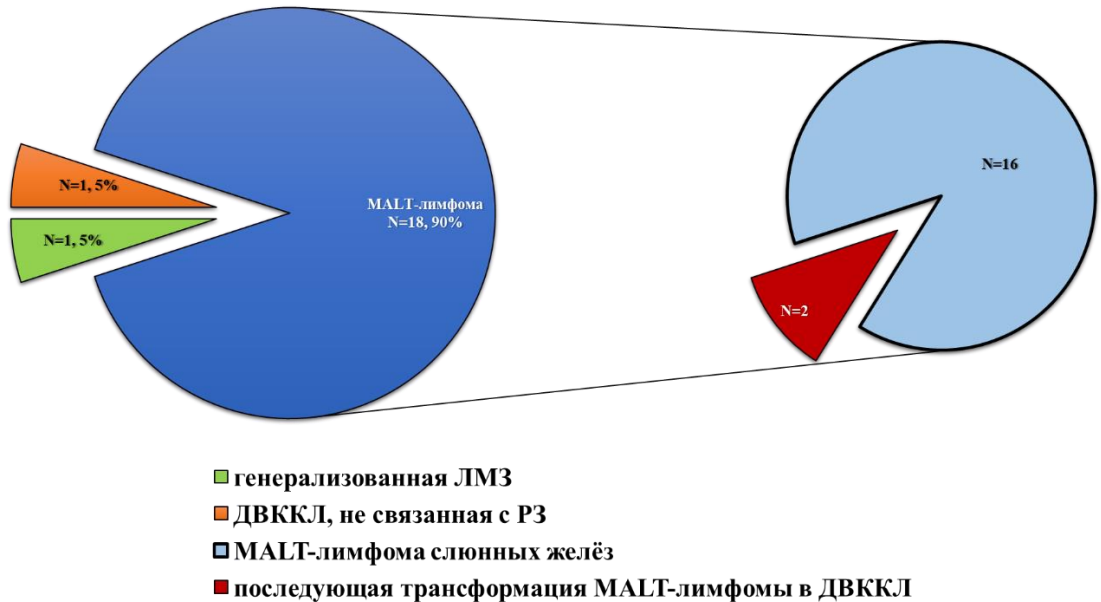


Рис. 5. Спектр ЛПЗ у АЦА-позитивных пациентов

Сокращения: ЛМЗ — лимфома маргинальной зоны, ДВККЛ — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома.

3.4.2. Признаки лимфопролиферации у АЦА-позитивных пациентов с БШ.

Далее для оценки признаков лимфопролиферации в группе АЦА-позитивных пациентов с БШ мы приводим сравнительную характеристику больных БШ с лимфомами и без них (табл. 20).

Таблица 20

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных проявлений у пациентов с БШ и АЦА с лимфомами и без них

Признак	БШ+лимфома (n = 20)	БШ без лимфомы (n = 99)	p-критерий
РФ	5 (25 %)	24 (24 %)	нз
Анти-Ro-антитела	5 (25 %)	32 (32 %)	нз
Анти-La-антитела	0	10 (10 %)	нз
Снижение уровня С3	3 (15 %)	8 (8 %)	нз
Снижение уровня С4	8 (40 %)	11 (11 %)	0,003
Повышение концентрации IgG	1 (5 %)	10 (10 %)	нз
Повышение концентрации IgM	5 (25 %)	23 (23 %)	нз
Повышение концентрации IgA	4 (20 %)	14 (14 %)	нз
Повышение уровня СРБ	3 (15 %)	9 (9 %)	нз
Криоглобулинемия	3 (15 %)	4 (9 %)	нз

Моноклональная секреция	3 (15 %)	3 (11 %)	нз
Анемия	0	12 (12 %)	нз
Лейкопения	2 (10 %)	8 (8 %)	нз
Тромбоцитопения	1 (5 %)	6 (6 %)	нз
Повышение СОЭ	1 (5 %)	17 (17 %)	нз
Гипергаммаглобулинемия	2 (10 %)	14 (14 %)	нз
Снижение числа CD19+клеток в периферической крови	10/10 (100 %)	0/29	< 0,0001
Лимфогистиоцитарная инфильтрация МСЖ \geq 4 фокусов	11/11 (100 %)	15/45 (33 %)	< 0,001
Нейропатия	1 (5 %)	2 (2 %)	нз
Феномен Рейно	8 (40 %)	59 (59 %)	нз
Рецидивирующие паротиты	6 (30 %)	15 (15 %)	нз
Гиполакримимия 3 ст.	14 (70 %)	45 (45 %)	нз
Ксеростомия 3 ст.	15/18 (75 %)	39/95 (41 %)	0,003
Лимфаденопатия	2 (10 %)	2 (2 %)	нз
Поражение почек	0	3 (3 %)	нз
Плеврит	0	2 (2 %)	нз
Перикардит	1 (5 %)	5 (5 %)	нз
Криоглобулинемический васкулит	3 (15 %)	3 (3 %)	нз
Гипергаммаглобулинемическая пурпура	0	1 (1 %)	нз
Артрит	2 (10 %)	11 (11 %)	нз
Артралгии	9 (45 %)	37 (37 %)	нз
Стойкое увеличение ОУСЖ	18 (90 %)	17 (17 %)	< 0,0001
Увеличение слезных желёз	0	0	нз

Сокращения: РФ — ревматоидный фактор, СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, МСЖ — малые слюнные железы, ОУСЖ — увеличение околоушных слюнных желёз; нз — не значимо.

У пациентов с БШ и лимфомами достоверно чаще выявлялось стойкое увеличение ОУСЖ, снижение уровня С4-компонента комплемента и CD19+клеток в периферической крови, лимфоидная инфильтрация МСЖ \geq 4 фокусов, а также тяжелая ксеростомия, в сравнении с пациентами с БШ без лимфом. РФ и анти-Ro-антитела присутствовали только у четверти пациентов с лимфомами и частота выявления данных показателей не отличалась от таковой в группе пациентов без лимфом. Частота обнаружения повышенных уровней иммуноглобулинов в исследуемых группах также не различалась. Только 15 % лимфом имели секреторирующий характер, и частота выявления моноклональной секреции в группах с лимфомами и без них не различалась. Анемия, лейкопения, тромбоцитопения, повышение СОЭ, гипергаммаглобулинемия встречались в исследуемых группах с одинаковой частотой. У пациентов с лимфомами несколько более часто выявлялись рецидивирующие паротиты и лимфаденопатия, однако эти различия не достигали статистической значимости. Различий по частоте таких внежелезистых проявлений как ФР, артрит и артралгии, плеврит / перикардит, нейропатия, поражение почек, гипергаммаглобулинемическая и криоглобулинемическая пурпура, не выявлено.

С целью демонстрации патогенетических взаимосвязей между БШ, ССД и ЛПЗ приводим описание клинического случая пациентки с сочетанием лимитированной формы ССД и БШ, осложненной развитием MALT-лимфомы, которая впоследствии трансформировалась в ДБККЛ.

Клинический случай 5. Пациентка П. в 1998 г. в 44-летнем возрасте впервые поступила в институт ревматологии с жалобами на сухость рта, необходимость в запивании сухой пищи, прогрессирующий пришеечный кариес, значительное увеличение ОУСЖ, онемение и чувство жжения в кистях и стопах, геморрагические высыпания на коже нижних конечностей и повышенную чувствительность пальцев кистей к холоду и эмоциональным факторам.

Из анамнеза: с 34 лет прогрессирующий пришеечный кариес, с 37 лет рецидивирующие паротиты, в 39 лет отёк кистей и ФР, с 40 лет постепенное увеличение ОУСЖ, с 41 года стала беспокоить сухость глаз, с 44 лет геморрагические высыпания на голенях, чувство жжения и боли в пальцах стоп. Основные клинико-лабораторные проявления заболевания при первом поступлении и динамическом наблюдении представлены в *табл. 21*.

Таблица 21

**Клинико-лабораторные показатели при динамическом наблюдении
пациентки с сочетанием БШ и ССД**

Клинико-лабораторные проявления	1998	2001	2008	2009	2011	2014
Рецидивирующий паротит	+	—	—	—	—	нд
Увеличение ОУСЖ	+	+/-	+	—	—	нд
Сиалометрия (N > 2,5 мл/5 мин)	0	1,2	0	0	0	нд
ЛГИ МСЖ (N < 50 кл.)	300	100	500	нд	нд	нд
СКК	+	+	+	+	+	нд
ФР	—	+	+	-/-	—	нд
Отёк кистей	+	—	—	—	—	нд
Криоглобулинемическая пурпура	+	—	—	—	—	нд
Склеродактилия	—	—	—	—	—	нд
Кальцинаты/остеолиз	нд	+/+	+/+	нд	+/+	нд
Дигитальные рубчики	—	+	—	—	—	нд
Периферическая лимфаденопатия	—	—	+	—	—	+
Увеличение ВГЛУ	—	—	+	—	—	+
Спленомегалия	—	—	—	—	—	+
Поражение костного мозга	нд	нд	+	+/-?	—	+
MALT-лимфома ОУСЖ	+/-?	нд	+	—	—	—
Положительная В-кл. клональность	нд	нд	+	+	+	+
Рецидив НХЛ			+/-?		—	+
Трансформация MALT-лимфомы ОУСЖ в ДБККЛ	нд	нд	+/-?	—	—	+
ДБККЛ желудка	нд	нд	гастрит	нд	нд	+
ЛДГ (N до 450 МЕ), МЕ	230	140	997	179	229	нд
Гаммаглобулины (N 8,5–15,1 %)	19,9	15,6	8,0	10,6	7,5	нд
Криоглобулинемия	4+	—	—	—	—	нд
СРБ (N 0–5 мг/л)	0,2	0,2	11	1,2	7,6	нд
РФ (N < 1/160 или 0–15 МЕ/мл)	1/640	1/80	97 МЕ/мл	<9,5 МЕ/мл	<9,5 МЕ/мл	нд
АНФ (N < 1/160)	—	—	1/1280	1/320	1/640	нд

Анти-Ro/La-антитела	нд	нд	—	—	—	нд
АЦА (N < 10 Ед/мл)	нд	нд	288	> 200	> 300	нд
С4-компонент комплемента (N 0,1–0,4)	нд	—	0,05	0,28	0,35	нд
IgG (N 95-235 МЕ/мл)	260	230	54	101	нд	нд
IgA (N 55-250 МЕ/мл)	280	240	109	101	нд	нд
IgM (N 60-405 МЕ/мл)	340	230	164	148	нд	нд
CD19+(В-лимфоциты) в иммунограмме (N 6–19 %)	нд	нд	0,2	0	нд	нд
РТМ+бендамустин	—	—	—	—	+	+
Пульс-терапия ГК+циклофосфан	+	—	—	—	—	—
Полихимиотерапия «R-СНОР»	—	—	+	—	—	СНОР
Преднизолон 5 мг/сут.	+	+	—	—	—	—
Лейкеран 6–2 мг/сут.	+	+	—	—	—	—
Клиническая ремиссия	—	—	—	+	+	+
Гистологическая ремиссия	—	—	—	+	+	+
молекулярная ремиссия	—	—	—	—	—	нд

Сокращения: нд — нет данных, ОУСЖ — околоушные слюнные железы, ЛГИ — лимфогистиоцитарная инфильтрация, МСЖ — малые слюнные железы, СКК — сухой кератоконъюнктивит, ФР — феномен Рейно, ВГЛУ — внутригрудные лимфоузлы, ДВККЛ — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, СРБ — С-реактивный белок, РФ — ревматоидный фактор, АНФ — антинуклеарный фактор, АЦА — антицентромерные антитела, РТМ — ритуксимаб, ГК — глюкокортикоиды, «R-СНОР» — режим химиотерапии, включающий ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизолон.

Пациентке диагностирована БШ подострого течения, поздняя стадия с поражением слюнных желёз (двусторонний рецидивирующий паренхиматозный паротит с развитием «псевдолимфомы ОУСЖ» и ксеростомии 3 ст.), глаз (СКК, нитчатый кератит, гиполакримия III ст.), сосудов (отёк кистей, ФР, рецидивирующая криоглобулинемическая пурпура) и периферической нервной системы (полинейропатия). Массивное увеличение ОУСЖ в тот момент расценено как проявление «псевдолимфомы» — по терминологии, предложенной Talal N. и соавт. [172] для описания такого клинического проявления при БШ, по техническим причинам биопсия ОУСЖ тогда не была выполнена. Проведена комбинированная пульс-терапия метилпреднизолоном и циклофосфамидом, назначен лейкеран 6 мг в сутки и преднизолон 5 мг в сутки для длительного приема и заместительная терапия. После терапии наблюдалось исчезновение гемorragических высыпаний и значительное уменьшение размеров ОУСЖ. При повторном поступлении через три года (в возрасте 47 лет) отёк кистей отсутствовал, но при рентгенографии выявлен остеолит ногтевых фаланг кистей и тени точечных кальцинатов, при капилляроскопии — неактивный ранний тип склеродермических изменений, клинически имелись дигитальные рубчики. Рецидивы пурпуры не наблюдались, ОУСЖ сохранялись незначительно увеличенными. Пациентка отмечала улучшение общего состояния. Диагноз пересмотрен на сочетание БШ и лимитированной формы ССД. После выписки из

стационара рекомендуемую терапию лейкераном и преднизолоном не проводила. С 54 лет вновь отмечено значительное увеличение ОУСЖ и увеличение шейных л/у. Проведена биопсия шейного л/у, заподозрена В-клеточная мелкоклеточная лимфома и пациентка госпитализирована. Проведено полное онкогематологическое обследование. Пересмотр биоптатов л/у: морфологическая картина соответствует периферической В-клеточной ЛМЗ. Учитывая ранее диагностированную «псевдолимфому» и значительное увеличение ОУСЖ (рис. 6), рассматривался метастатический вариант поражения л/у.

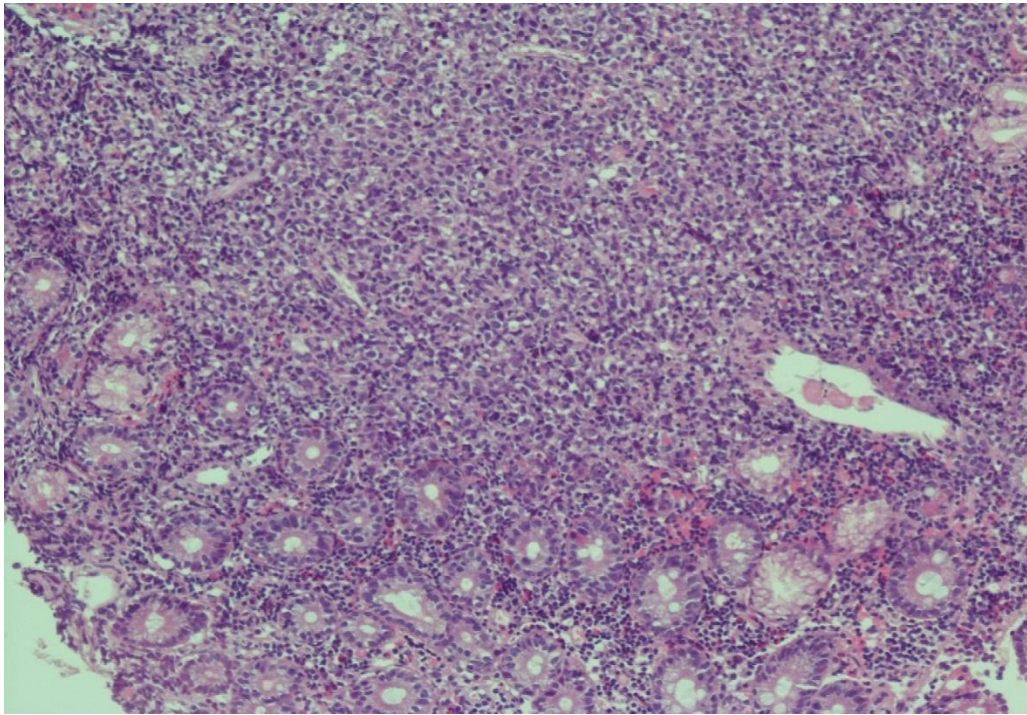


Рис. 6. Значительное увеличение околоушных слюнных желёз у пациентки с БШ и ССД

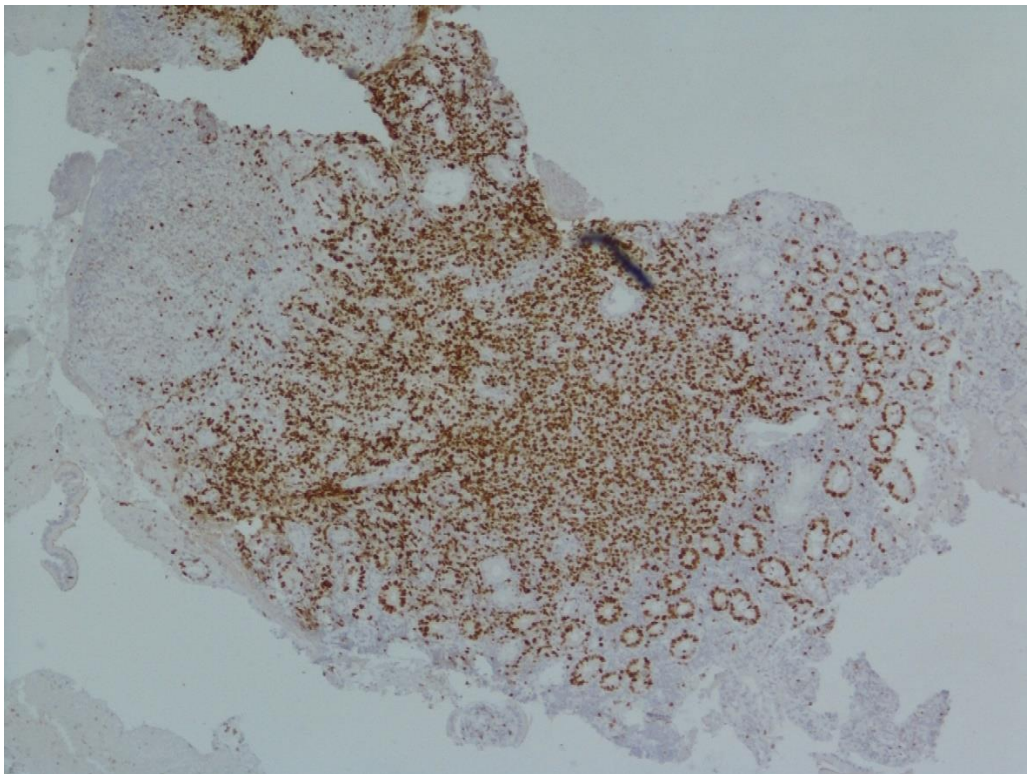
Пациентке проведена биопсия ОУСЖ: ткань слюнной железы с почти полной атрофией железистой паренхимы за счёт плотного лимфоидного инфильтрата, инфильтрат диффузный со слабо выраженной тенденцией к нодулярности, представлен небольшими и средних размеров лимфоидными клетками с центроцитойдными и округлыми ядрами, клетками плазмочитарного ряда и с морфологией моноцитойдных В-клеток, в инфильтрате много бластных форм преимущественно типа центробластов, которые располагаются в инфильтрате дискретно. Иммуногистохимическое исследование биоптата ОУСЖ: опухолевые клетки экспрессируют CD20, BCL2, коэкспрессируют CD43, CD27, при реакции с панцитокератином хорошо видны лимфоэпителиальные поражения (ЛЭП), маркёр пролиферативной активности Ki-67 экспрессируют около 30 % опухолевых клеток, на отдельных участках до 40–50 % клеток, с остальными маркёрами реакции в опухолевых клетках негативные. По заключению: морфоиммуногистохимическая характеристика опухолевого инфильтрата в слюнной железе соответствует В-клеточной лимфоме MALT-типа, в то же время большое количество центробластов и высокая митотическая активность, несмотря на дискретный рост бластных элементов, позволяет

предположить бластную трансформацию MALT-лимфомы (начальные проявления ДБККЛ?). При ЭГДС — слизистая желудка преимущественно в области средней и верхней трети гиперемирована и отёчна, картина гастрита, подтверждения опухолевой инфильтрации не получено. Выполнена пункция костного мозга, миелограмма — 12 % клеток лимфоидного ряда представлено крупными анаплазированными клетками, ядра округлой неправильной формы с грубой структурой хроматина и выраженной базофилией цитоплазмы. Выполнена трепанобиопсия костного мозга — костный мозг умеренноклеточный, видны элементы всех ростков гемопоэза, интерстициально, между ними встречаются группки лимфоидных и плазматических клеток. Пациентке диагностировано сочетание БШ и лимитированной формы ССД с развитием диссеминированной MALT-лимфомы с поражением ОУСЖ, периферических и внутригрудных л/у и костного мозга. Учитывая наличие генерализованного процесса, повышенного уровня ЛДГ, высокого уровня пролиферативного индекса Ki-67 и появление крупных клеток в биоптатах ОУСЖ, пониженных уровней поликлонального IgG и снижение числа CD19+B-клеток в периферической крови, несмотря на отсутствие гематологических критериев ДБККЛ, больная инициирована ПХТ по схеме «R-СНОР». При рестадировании НХЛ через девять месяцев и повторной биопсии ОУСЖ зафиксирована полная клиническая, гистологическая / иммуногистохимическая, но не молекулярная (B-клеточная клональность положительная) ремиссия лимфомы. Повторно выполнена трепанобиопсия костного мозга — без патологии. При КТ ОГК лимфаденопатии ВГЛУ не отмечалось. Получала поддерживающую терапию РТМ до 2010 г. один раз в три месяца. В декабре 2012 г. в связи с ростом периферических л/у проведена биопсия л/у, зафиксирован рецидив НХЛ. Гистологическое заключение: в ткани л/у рисунок строения нарушен за счёт диффузного разрастания лимфомы наряду с мелкими лимфоидными клетками с округлыми и неправильной формы ядрами, много более крупных лимфоидных клеток с бластной морфологией ядер, эти клетки лежат дискретно. При исследовании биоптата на B-клеточную клональность с ПЦР получен положительный результат. Морфологического подтверждения трансформации в ДВККЛ вновь не наблюдалось. Пациентке начата терапия РТМ + бендамустин четыре курса с последующей поддерживающей терапией РТМ один раз в месяц до сентября 2013 г. Вновь отмечена клиническая ремиссия, однако в ноябре 2014 г. в связи с появлением жалоб на боли в желудке проведена гастроскопия, диагностировано развитие ДБККЛ. Микроскопическое описание биоптата слизистой оболочки желудка: кусочки слизистой оболочки желудка с развитием крупноклеточной лимфомы. При иммуногистохимическом исследовании: опухолевые клетки инфильтрата в слизистой оболочке желудка экспрессируют CD79α, PAX5, до 50 % клеток экспрессируют

FOXP1, маркер пролиферативной активности Ki67 экспрессируют 60–70 % опухолевых клеток, с остальными маркерами, в том числе и с CD20, реакция опухолевых клеток негативная, в опухолевой ткани умеренное количество реактивных CD3+ Т-лимфоцитов, морфоиммуногистохимическая характеристика опухолевых клеток в слизистой оболочке желудка соответствует ДВККЛ (рис. 7 (а), (б)).



а)



б)

Рис. 7. Иммуногистохимическое исследование

а) окраска гематоксилином и эозином, фрагмент слизистой оболочки желудка с диффузным лимфоидноклеточным инфильтратом из клеток крупного размера с ядрами неправильной формы, морфологическая картина крупноклеточной лимфомы желудка

б) иммуногистохимическое исследование с окраской на маркер пролиферативной активности Ki67, позитивны до 60–70 % опухолевых клеток

Пациентке с ноября 2014 г. начата ПХТ по схеме «СНОР», проведено шесть курсов, при рестадировании зафиксирована клиническая и гистологическая ремиссия ДВККЛ, однако после достижения ремиссии пациентка погибла, причина летального исхода осталась неизвестна.

Так же, как и в вышеописанном случае, пациенты с лимфомами из группы БШ+ССД ($n = 5$) полностью удовлетворяли критериям как БШ, так и лимитированной формы ССД. Таким образом, имелось сочетание двух заболеваний, но не перекрестный синдром. У данных пациентов имелась лимитированная форма ССД с мягким течением ФР (без тяжелых ишемических нарушений), без развития ИПЛ и ЛАГ. При этом данные пациенты имели иммунологические маркеры как ССД (АНФ, АЦА, анти-РНП70-антитела), так и БШ (АНФ, анти-Ro/La-антитела, РФ, АЦА). Следовательно, для данных пациентов была характерна медленно прогрессирующая с минимальными системными проявлениями лимитированная форма ССД, но быстрое прогрессирование стоматологических проявлений БШ с массивной лимфоидной инфильтрацией слюнных желёз и последующим развитием ЛПЗ, что предполагает патогенетическую связь развития НХЛ с прогрессированием именно БШ, а не ССД, ввиду чего дальнейшая более подробная характеристика пациентов с лимфомами в нашем исследовании осуществляется на основании данных, полученных на пациентах с изолированной БШ без признаков ССД (1 группа).

3.4.3. Характеристика пациентов с АЦА-позитивной БШ и лимфомами (1 группа).

3.4.3.1. Демографические характеристики. В данной группе ЛПЗ выявлены у 14 пациентов (ж — 13, м — один), развивших НХЛ в течение двух — 24 лет (медиана — 8,5 лет) после первых клинических проявлений БШ. В *табл. 22* представлены основные демографические характеристики пациентов. Медиана длительности течения заболевания до диагностики БШ составила пять лет, при этом средняя длительность увеличения ОУСЖ / ПНЧСЖ до проведения биопсии или субтотальной паротидэктомии составила 4,1 год. В трёх случаях после субтотальных резекций ОУСЖ и последующих рецидивов с повторными субтотальными резекциями, а также в двух случаях биопсий ОУСЖ устанавливался диагноз ЛЭС. Впоследствии пересмотр блоков удалённых и

биопсированных ОУСЖ с проведением ИГХ и определением В-клеточной клональности в тканях позволил диагностировать MALT-лимфомы ОУСЖ. Парез лицевого нерва (2), второй ветви тройничного нерва (1) и синдром Фрея (1) были осложнениями после субтотальных паротидэктомий у двух пациентов, тогда как при инцизионной биопсии ОУСЖ осложнений не наблюдалось. Пункционные биопсии до субтотальной резекции и инцизионной биопсии проводились у шести пациентов, и во всех случаях были неинформативны и трактовались морфологами как гиперплазия лимфоидной ткани без чёткой верификации диагноза ЛПЗ. Медиана длительности наблюдения пациентов составила 8,0 лет (один год — 22 года) и после диагностики НХЛ 5,5 лет (один год — 15 лет).

Таблица 22

**Демографическая характеристика пациентов,
включенных в исследование (N = 14, Ж — 13, М — один)**

Параметр	Количество лет, Ме [25, 75 перцентиль]
Возраст в дебюте заболевания	49,5 [44,75; 53,75]
Длительность течения РЗ до диагностики БШ	5 [3,5; 7]
Длительность увеличения ОУСЖ до биопсии	4 [2; 5,5]
Длительность течения БШ до диагностики ЛПЗ	8,5 [4; 12]
Возраст в период диагностики ЛПЗ	60,0 [54; 62]
Длительность наблюдения после диагностики НХЛ	5,5 [3,5; 8]
Длительность наблюдения	8,0 [3; 9]

Сокращения: РЗ — ревматические заболевания, БШ — болезнь Шёгрена, ОУСЖ — околоушные слюнные железы, НХЛ — неходжжкинская лимфома, ЛПЗ — лимфопролиферативные заболевания.

3.4.3.2. Терапия до диагностики лимфом. Лекарственная терапия не проводилась десяти пациентам (70 %), включая трёх пациентов с субтотальными резекциями ОУСЖ с последующими рецидивами MALT-лимфомы после оперативных вмешательств. Однократное введение РТМ 1000 мг и пульс-терапия ГК осуществлены одному пациенту, у которого отмечалось значительное увеличение ОУСЖ. Три пациента получали длительно малые дозы ГК в комбинации с азатиоприном и метотрексатом с последующим массивным увеличением ОУСЖ и диагностикой MALT-лимфом по результатам биопсии ОУСЖ (рис. 8). Таким образом, у 11 пациентов (78 %), у которых не проводилась цитостатическая терапия, ятрогенная природа развития лимфом была маловероятной.

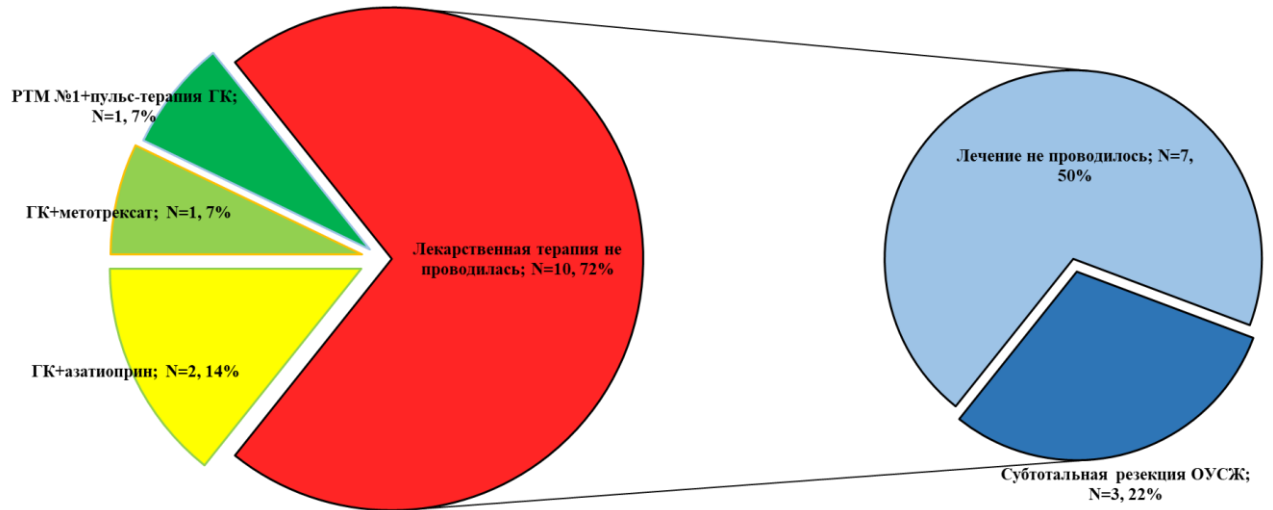


Рис. 8. Лечение пациентов с БШ и АЦА до постановки диагноза ЛПЗ (N = 14).

Сокращения: РТМ — ритуксимаб, ГК — глюкокортикоиды.

3.4.3.3. Клиническая характеристика пациентов с лимфомами. Клинические проявления АЦА-позитивных пациентов с БШ и НХЛ представлены в *табл. 23*. MALT-лимфомы слюнных желёз диагностированы 14 пациентам, MALT-лимфома ОУСЖ — 12 [последующая трансформация в ДВККЛ с поражением слюнных желёз и внутригрудных л/у в одном случае], в двух случаях диссеминированная MALT-лимфома ОУСЖ, ПНЧСЖ). Дебют БШ с сухости рта наблюдался у десяти пациентов (71%), с увеличения ОУСЖ и сухости глаз — у пяти (36%), с паротита и ретенционных болей в области ОУСЖ — у двух пациентов (14%). Массивное двустороннее увеличение ОУСЖ наблюдалось у 12 пациентов и одностороннее — у одной пациентки, с одновременным значительным увеличением ПНЧСЖ — у двух пациентов, МСЖ и слёзных желёз — у одного. Рецидивирующий паротит до диагностики НХЛ слюнных желёз наблюдался у трёх пациентов. Полное отсутствие саливации из больших слюнных желёз диагностировано у 12 пациентов, саливация сохранялась только в двух случаях, в которых диагностирована 2 степень ксеростомии. Массивная лимфоидная инфильтрация МСЖ с наличием > 4 фокусов присутствовала у всех 11 обследованных пациентов. У трёх пациентов биопсия МСЖ не проводилась и MALT-лимфома диагностирована при изучении морфологии только ОУСЖ, в одном случае MALT-лимфома диагностирована по биоптатам МСЖ и ОУСЖ. Положительная В-клеточная клональность выявлялась у всех

13 обследованных пациентов (100 %): в свежей ткани биоптатов ОУСЖ — в десяти случаях, блоках субтотальной резекции ОУСЖ — трёх, МСЖ — одном. Офтальмологические проявления БШ были более скромными и только у пяти (36 %) пациентов присутствовал СКК с развитием язвы роговицы в одном случае. Системные проявления заболевания, включающие наличие артрита, ФР, рецидивирующей криоглобулинемической пурпуры с развитием язвы голеней, ИПЛ, присутствовали у единичных пациентов.

Таблица 23

Клинические проявления АЦА-позитивных пациентов с БШ до диагностики НХЛ

Признак	Абс. число (%)
Увеличение ОУСЖ/ПНЧСЖ II степени	13/2 (93 % / 14 %)
Рецидивирующий паротит	3 (21 %)
Ксеростомия III степени (сиалометрия 0 мл)	12 (86 %)
II степени (сиалометрия от 0,5–1,5 мл)	2 (14 %)
Поздняя/выраженная стадия паренхиматозного паротита	12/2 (86 % / 14 %)
Сочетание с сиалодохитом	3 (21 %)
ЛГИ МСЖ более 200 элементов (более 4 фокусов)	11/11 (100 %)
ЛЭС в биоптатах МСЖ	2/11 (18 %)
Стимулированный тест Ширмера (< 5мм/5мин.)	12 (85,7 %)
Проба Норна (< 5секунд)	11 (77 %)
Дистрофия эпителия конъюнктивы и роговицы / нитчатый кератит	13/5 (93 % / 36 %)
Сухой кератоконъюнктивит / конъюнктивит	5/8 (36 % / 57 %)
Язва роговицы	1 (7 %)
Лимфаденопатия	2 (14 %)
Затруднение при проглатывании сухой пищи	3 (21 %)
Феномен Рейно	3 (21 %)
Криоглобулинемическая пурпура / язвы голеней	2/1 (14 % / 7 %)
Артрит / артралгии	0/5 (0 / 36 %)
Аутоиммунный тиреоидит	2/6 (33 %)
Эпителиит билиарных протоков при БШ/ПБХ	2/1 (14 % / 7 %)
Лимфомы ОУСЖ/ПНЧСЖ	13/2 (93 % / 14 %)
Двухстороннее / одностороннее поражение ОУСЖ	12/1 (86 % / 7 %)
MALT-лимфома ОУСЖ	12 (86 %)
Диссеминированная MALT-лимфома ОУСЖ/ПНЧСЖ	2 (14 %)
Трансформация MALT-лимфомы в ДВККЛ	1 (7 %)

Сокращения: БШ — болезнь Шёгрена, ОУСЖ — околоушные слюнные железы, ПНЧСЖ — поднижнечелюстные слюнные железы, ЛГИ — лимфогистиоцитарная инфильтрация, МСЖ — малые слюнные железы, ЛЭС — лимфоэпителиальный сиалоаденит, ПБХ — первичный билиарный холангит, MALT- лимфома — лимфома, связанная с лимфоидной тканью слизистых оболочек, ДВККЛ — диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома.

3.4.3.4. Лабораторная характеристика пациентов с лимфомами.

Гиперпротеинемия у пациентов с НХЛ при АЦА-ассоциированной БШ не выявлена ни в одном случае, тогда как гипопропротеинемия с гипогаммаглобулинемией диагностирована двум пациентам. Признаков воспалительной активности с повышением уровней СОЭ, α_1 -, α_2 -глобулинов, фибриногена и СРБ не отмечено ни в одном случае. Все пациенты имели высокие уровни АНФ (1/640 и более) с центрмерным типом свечения, сочетание с

цитоплазматическим типом свечения обнаружено в одном случае, крапчатым — у одного и АМА-свечением — у трёх пациентов. Высокие титры АЦА (от четырёх до 30 норм) определялись у всех пациентов, тогда как повышение уровней антиRo/SS-A-антител и РФ наблюдалось у единичных пациентов. АМА выявлены у трёх пациентов: в одном случае диагностирован ПБХ, в двух — эпителиит билиарных протоков при БШ. Моноклональная секреция (IgMκ, IgMκ+Vλk) наблюдалась у двух пациентов, в обоих случаях она была следствием СМК. Иммунодефицит поликлональных IgG, А и М наблюдался у единичных пациентов, снижение уровней С4-компонента комплемента — у трети пациентов с НХЛ. Обращает на себя внимание низкий уровень CD19+В-клеток в периферической крови, выявленный у всех обследованных пациентов. Секретирующий характер НХЛ наблюдался в двух случаях. Стойкое повышение уровня ЛДГ, развитие иммунодефицита поликлональных IgG, IgM и высокая пролиферативная активность в биоптатах поражённых органов наблюдались у одного пациента с трансформацией MALT-лимфомы в ДВККЛ. В остальных случаях MALT-лимфом слюнных желёз наблюдался низкий уровень пролиферативной активности от 5 до 20 % при определении Ki-67 (табл. 24).

Таблица 24

Лабораторные проявления у пациентов с НХЛ при АЦА-позитивной БШ

Параметр	БШ+АЦА (n=14)
Анемия	0
Лейкопения	2 (14%)
Повышение СОЭ	0
Гипергаммаглобулинемия	1 (7%)
Повышение уровней ЛДГ	3 (21%)
Повышение С-реактивного белка	0
Криоглобулинемия 4+	2 (14%)
АНФ	14 (100%)
АЦА	14 (100%)
Антитела к SS-A/Ro	4 (28%)
Антитела к SS-A/Ro+SS-B/La	0
АМА-M2 антитела	3 (21%)
Ревматоидный фактор	2 (14%)
Иммуноглобулины IgG > 235 МЕ/мл	0
Иммуноглобулины IgA > 250 МЕ/мл	3 (21%)
Иммуноглобулины IgM > 405 МЕ/мл	3 (21%)
Иммунодефицит IgG	1 (7%)
Иммунодефицит IgA	1 (7%)
Иммунодефицит IgM	2 (14%)
Моноклональная секреция в крови или моче	2 (19%)
Снижение С4-компонента комплемента	5 (36%)
Снижение CD19+клеток в периферической крови	8/8 (100%)
Низкий/высокий пролиферативный индекс Ki-67	12/2 (86/14%)

Сокращения: БШ — болезнь Шёгрена, АЦА — антицентрмерные антитела, ССД — системная склеродермия, Нв — гемоглобин, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, АНФ — антинуклеарный фактор.

Таким образом, течение позитивной по АЦА БШ до постановки диагноза НХЛ характеризовалось постепенным прогрессированием стоматологических проявлений с развитием поздних стадий паренхиматозного паротита, тяжёлой ксеростомии и массивного увеличения ОУСЖ и минимальным количеством системных проявлений заболевания. MALT-лимфомы ОУСЖ значительно реже ПНЧСЖ развивались при отсутствии патогенетически обоснованной терапии преимущественно в возрасте от 50 до 70 лет (медиана — 60 лет), после пяти-десяти лет (медиана — 8,5 лет) течения БШ. При диагностике данного типа ЛПЗ у пациентов с БШ и АЦА наблюдались локализованный характер поражения больших слюнных желёз без признаков диссеминации в другие органы (л/у, легкие, костный мозг и т. д.), отсутствие симптомов В-клеточной интоксикации и минимальные лабораторные сдвиги. У трети пациентов выявлялись низкие уровни С4-компонента комплемента, сравнительно редко выявлялся секреторирующий вариант лимфомы (19 %), трансформация в ДВККЛ диагностирована в одном случае.

3.4.4. Сравнительная характеристика лимфом у пациентов с АЦА-позитивной и классической болезнью Шёгрена (1 и 4 группы). Лимфомы диагностированы у 18,3 % пациентов ($n = 15/82$) из группы БШ-АЦА+ и у 15,6 % ($n = 10/64$) из группы БШ-АЦА-, различий по частоте развития лимфом между группами не выявлено. При анализе клинико-лабораторных проявлений пациентов с лимфомами выявлены статистически достоверные различия между исследуемыми группами (табл. 25). В группе пациентов с лимфомами и БШ-АЦА- достоверно чаще выявлялись РФ, антиRo-антитела, антиLa-антитела, повышение СОЭ, гипергаммаглобулинемия, повышение концентрации IgG. Криоглобулинемия и моноклональная секреция встречались в основной и контрольной группах с одинаковой частотой. В основной группе в 100 % случаев выявлено снижение числа CD19+клеток в периферической крови, в контрольной группе данное исследование не проводилось. Наиболее частым признаком лимфомы в обеих группах было стойкое увеличение ОУСЖ, наблюдавшееся практически у всех пациентов. В обеих группах лимфомы развивались у пациентов с поздними стадиями поражения слюнных и слезных желёз и их тяжелыми функциональными нарушениями, при этом следует обратить внимание на то, что как в основной, так и в контрольной группах системные проявления БШ развивались редко. Трансформация MALT-лимфомы ОУСЖ в ДВККЛ выявлена у одного пациента из группы БШ-АЦА+, в контрольной группе трансформации в ДВККЛ не было.

**Сравнительная характеристика клинико-лабораторных проявлений
у пациентов с лимфомами при АЦА-позитивной и «классической» БШ**

Признак	Лимфомы при БШ-АЦА+ (n = 14)	Лимфомы при БШ-АЦА- (n = 10)	p-критерий
РФ	2 (14,3 %)	9 (90 %)	0,001
Анти-Ro-антитела	4 (28,6 %)	9 (90 %)	0,01
Анти-La-антитела	0	4 (40 %)	0,04
Снижение уровня С3	2 (14,3 %)	5 (50 %)	нз
Снижение уровня С4	5 (35,7 %)	5 (50 %)	нз
Повышение концентрации IgG	0	6 (60 %)	0,004
Повышение концентрации IgM	3 (21,4 %)	1 (10 %)	нз
Повышение концентрации IgA	3 (21,4 %)	1 (10 %)	нз
Повышение уровня СРБ	2 (14,3 %)	4 (40 %)	нз
Криоглобулинемия	2 (14,3 %)	2 (20 %)	нз
Моноклональная секреция	2 (18,7 %)	1 (10 %)	нз
Анемия	0	3 (30 %)	нз
Лейкопения	2 (14,3 %)	4 (40 %)	нз
Тромбоцитопения	1 (7,1 %)	0	нз
Повышение СОЭ	0	8 (80 %)	0,0003
Гипергаммаглобулинемия	1 (7,1 %)	6 (60 %)	0,02
Снижение числа CD19+клеток в периферической крови	8 (100 %)	—	—
ЛГИ МСЖ ≥ 4 фокусов	11 (100 %)	1/1 (100 %)	нз
Нейропатия	0	2 (20 %)	нз
Феномен Рейно	3 (21,4 %)	1 (10 %)	нз
Рецидивирующие паротиты	3 (21,4 %)	3 (30 %)	нз
Гиполакримимия 3 ст.	12 (85,7 %)	8 (80 %)	нз
Ксеростомия 3 ст.	12 (85,7 %)	9 (90 %)	нз
Лимфаденопатия	2 (14,3 %)	1 (10 %)	нз
Поражение почек	0	0	нз
Плеврит	0	0	нз
Перикардит	0	0	нз
Криоглобулинемический васкулит	2 (14,3 %)	2 (20 %)	нз
Гипергаммаглобулинемическая пурпура	0	1 (10 %)	нз
Артрит	0	1 (10 %)	нз
Артралгии	5 (35,7 %)	3 (30 %)	нз
Стойкое увеличение ОУСЖ	13 (93 %)	9 (90 %)	нз
Увеличение слезных желёз	0	1 (10 %)	нз

Сокращения: РФ — ревматоидный фактор, СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, МСЖ — малые слюнные железы. ОУСЖ — увеличение околоушных слюнных желёз; нз — не значимо.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящее исследование демонстрирует высокую частоту БШ у АЦА-положительных пациентов. Более того, у таких больных БШ диагностировалась нами значительно чаще, чем ССД (в 87,5 % и 36 % случаев соответственно). Безусловно, в определенной степени подобная тенденция была связана с особенностью набора пациентов, ввиду специализации нашей лаборатории на диагностике БШ/СШ. Однако, несмотря на это, существование АЦА-ассоциированной БШ невозможно игнорировать, поэтому у каждого АЦА-положительного пациента обязательно должны быть исключены БШ/СШ. При этом в реальной клинической практике диагностика БШ/СШ зачастую ограничивается лишь проведением иммунологического анализа крови с определением анти-Ro/La-антител, при отсутствии которых диагностический поиск в отношении БШ/СШ прекращается и диагноз отвергается. Данная тенденция, вероятнее всего, связана с тем, что в последних опубликованных международных классификационных критериях БШ в качестве серологического маркера заболевания представлены только анти-Ro-антитела [161]. В то же время, по данным как зарубежных исследований [38; 39], так и настоящего исследования, при БШ с АЦА существуют клинические и лабораторные особенности, приводящие к снижению чувствительности международных классификационных критериев БШ в отношении данного субтипа заболевания и, как следствие, к его гиподиагностике. Также в настоящем исследовании у положительных по АЦА пациентов с БШ, как и при классической БШ, выявлена высокая частота развития MALT-лимфом слюнных желез ($n = 20/119$, 16,8 %).

Помимо описания клинико-лабораторных особенностей пациентов с БШ и АЦА в настоящем исследовании произведено сравнение основных клинико-лабораторных проявлений в группах АЦА-положительной и АЦА-негативной БШ с целью обоснования целесообразности выделения АЦА-ассоциированной БШ в отдельный субтип заболевания. Как и в ранее проведенных исследованиях [38; 39; 44; 138], возраст пациентов с БШ и АЦА на момент дебюта заболевания оказался достоверно выше, чем в группе классической БШ ($49,7 \pm 11,7$ и $43,2 \pm 15,8$ соответственно). При этом длительность БШ до выявления лимфомы в группах не различалась (медиана 8,5 лет и 8,1 лет соответственно), лимфомы в обеих группах развивались в течение первых десяти лет от начала заболевания.

Лабораторно-иммунологические особенности пациентов с АЦА-позитивной БШ. Ранее проводимые исследования обнаруживали АЦА у 3–27 % пациентов с БШ, тогда как в двух недавних японских когортных исследованиях, включающих 599 и 108 пациентов с БШ, АЦА-позитивность наблюдалась у 13,2 % и 33,3 %, изолированные АЦА обнаружены у 6,5 % и 18,5 % пациентов с БШ, АЦА в комбинации с антиRo/SS-A-антителами — у 6,7 % и 14,8 % пациентов соответственно [168; 180]. По данным большинства исследований, что в полной мере подтверждается и в нашем, при АЦА-позитивной БШ редко выявляются анти-Ro-/La-антитела и РФ [38; 39]. Более того, в нашей группе более половины пациентов (51,2 %) оказались серонегативны как по анти-Ro-/анти-La-антителам, так и по РФ, и не набирают серологического критерия согласно международным классификационным критериям БШ ACR 2012 [162] и ACR/EULAR 2016 [161]. Кроме того, по нашим и литературным данным [109; 134; 138], такие характерные для классической формы заболевания лабораторные изменения, как повышение СОЭ, лейкопения, гипергаммаглобулинемия, повышение уровня IgG, гипо-комплементемия, при АЦА-позитивной БШ встречаются у меньшинства больных. Таким образом, низкая частота выявления характерных для классического варианта БШ иммунологических и лабораторных параметров при БШ, ассоциированной с АЦА, приводит к гиподиагностике данного субтипа заболевания. По данным настоящего исследования, в позитивных по АЦА группах БШ и БШ+ССД только 79,4 % и 61,1 % пациентов соответственно удовлетворяли классификационным критериям БШ ACR/EULAR 2016 [161]. Также в настоящем исследовании при анализе лабораторных и иммунологических параметров существенных различий, позволяющих осуществлять дифференциальную диагностику между группами БШ и ССД, не выявлено, что указывает на необходимость обследования для исключения БШ всех АЦА-позитивных пациентов, включающего не только определение стандартных иммунологических показателей, но и полный перечень стоматологических и офтальмологических тестов, используемых для диагностики патологии слюнных и слёзных желёз.

Также почти у трети пациентов данной подгруппы обнаружены АМА и повышение уровня IgM, что, безусловно, указывает на повышенный риск развития аутоиммунных поражений печени в виде ПБХ и / или АИГ, а также эпителиита билиарных протоков в рамках БШ. Следует также отметить, что при классическом варианте БШ у 60 % пациентов отмечается увеличение содержания IgA/IgG и гораздо реже — IgM, но именно повышение уровня IgM в сыворотке крови ранее рассматривалось В. И. Васильевым [4; 12] в качестве одного из предикторов развития лимфом при этом заболевании.

При сравнении АЦА-положительной и АЦА-отрицательной групп в настоящем исследовании обнаружены существенные различия в иммунологической и лабораторной картине. Пациенты с классической БШ характеризовались более выраженной иммунологической активностью, и, напротив, АЦА-положительность при БШ ассоциировалась с достоверно более низкой частотой анти-Ro/La-антител, РФ, гипергаммаглобулинемии, повышения концентрации IgG, повышения СОЭ и уровня СРБ. В настоящем исследовании, так же как в публикациях Katano K. и соавт. [103], Sagamashi P. и соавт. [51], в группе БШ-АЦА+ обнаружена достоверно более низкая частота лейкопении (9,7 % и 31,2 % соответственно), что не согласуется с исследованиями Baer A. и соавт. [38], Bournia V. и соавт. [44]. В проведенных ранее исследованиях частота гипоккомplementемии между группами АЦА-положительной и АЦА-отрицательной БШ не различалась [38], что также имело место в настоящем исследовании. Частота криоглобулинемии и моноклональной секреции между группами не различалась. У пациентов с АЦА-положительной БШ обнаружена достоверно более высокая частота АМА (27 % и 0 % соответственно) и повышения IgM (24,4 % и 7,8 % соответственно).

Железистые проявления у пациентов с АЦА-положительной БШ. Следует обратить внимание на крайне низкую частоту рецидивирующих паротитов в нашей группе (17 %). Однако стойкое увеличение ОУСЖ выявлено практически у каждого третьего пациента и у большей части из них диагностирована MALT-лимфома слюнных желез. Частота паренхиматозного паротита по данным контрастной сиалографии и УЗИ была сопоставимой, что указывает на потенциальную взаимозаменяемость вышеуказанных методов диагностики БШ в клинической практике. При офтальмологическом обследовании СКК диагностирован только у двух третей пациентов и сравнительно редко выявлялись его тяжёлые формы. Таким образом, по результатам данного исследования, классификационным критериям БШ ACR 2012 [162] и ACR/EULAR 2016 [161] соответствовали 76,5 до 79,4 % пациентов с БШ и АЦА, что обусловлено низкой частотой РФ, анти-Ro/La-антител и отсутствием СКК у трети АЦА-положительных пациентов.

При сравнении железистых проявлений при АЦА-ассоциированной и классической БШ, при позитивности по АЦА выявлена достоверно более низкая частота рецидивирующих паротитов (17 % и 31,25 % соответственно), что ранее не освещалось в мировой литературе. При этом стойкое увеличение ОУСЖ выявлялось с одинаковой частотой, и у 66,6 % пациентов с данным признаком впоследствии диагностированы MALT-лимфома или наличие MALT-ткани. Частота и выраженность дисфункции слюнных и слёзных желез между группами в настоящем исследовании не различались, что не подтверждает выводов Baer A. и соавт. [38], Salliot C. и соавт. [154], Kitagawa T. и

соавт. [106] о более выраженной железистой дисфункции при АЦА-позитивной БШ. Мы также не смогли обнаружить значимых различий в степени ЛГИ МСЖ между двумя группами, хотя в исследовании Ваег А. и соавт. [38] у пациентов с АЦА выявлена значительно более выраженная ЛГИ МСЖ. Эти противоречия требуют дальнейших исследований, так как большинство авторов связывают выраженную инфльтрацию МСЖ с высокой аутоантителопродукцией, которая наблюдается при классической БШ, но значительно менее выражена при АЦА-позитивной БШ. Следует обратить внимание на то, что в нашем исследовании у трети пациентов основной группы не выявлены признаки СКК, что, безусловно, отражает раннюю диагностику БШ у данных пациентов, благодаря отечественным критериям 2001 г. [22]. Учитывая низкую частоту выявления анти-Ro-антител и РФ в группе БШ-АЦА+, классификационным критериям ACR 2012 г. [162] и ACR/EULAR 2016 г. [161] пациенты без признаков СКК не удовлетворяли. Также следует отметить, что стоматологическое обследование у данных пациентов обнаруживало выраженную или позднюю стадию заболевания, что позволяет предположить более отсроченное развитие дистрофических изменений конъюнктивы и роговицы по сравнению с поражением слюнных желёз при БШ.

Внежелезистые проявления при АЦА-позитивной БШ. Основными системными проявлениями в группе пациентов с БШ и АЦА в нашем исследовании были ФР и капилляроскопические изменения склеродермического типа, ПБХ / эпителиит билиарных протоков при БШ. Другие внежелезистые проявления, характерные для классической БШ (поражение почек, лёгких, нейропатия, гипергаммаглобулинемическая пурпура, криоглобулинемическая пурпура, антифосфолипидный синдром, РА), выявлялись в меньшем числе случаев.

При сравнении внежелезистых проявлений в группах АЦА-ассоциированной и классической БШ, при АЦА-позитивности значительно чаще выявлялись холестатические заболевания печени (28,6 % и 0 % соответственно), среди которых встречались случаи, как классического ПБХ, в некоторых случаях с прогрессированием в цирроз печени, так и лёгкого, не прогрессирующего в динамике эпителиита билиарных протоков в рамках БШ. В настоящем исследовании частота поражения почек у АЦА-позитивных пациентов и АЦА-негативных пациентов была сопоставима. По нашим данным, АИТ также выявлялся реже (30,4 % и 87,5 % соответственно), что противоречит как исследованию Lee К. и соавт. [109], в котором АИТ у АЦА-позитивных пациентов диагностировался чаще, так и исследованиям Bougnia V. и соавт. [44], Yan S. и соавт. [193], не выявившим различий в частоте АИТ между группами. Также в настоящем исследовании у пациентов с АЦА выявлена достоверно более низкая частота периферической нейропатии (1,2 % и 10,9 %

соответственно), что противоречит работам Salliot С. и соавт. [154], Caramashi Р. и соавт. [51], обнаружившим нейропатию у АЦА-позитивных пациентов чаще, а также работам Ваег А. и соавт. [38], Vournia V. и соавт. [44], не обнаружившим различий по частоте данного признака между группами. В настоящем исследовании у пациентов с АЦА достоверно более редко встречались ИПЛ (2,8 % и 17,65 % соответственно), гипергаммаглобулинемическая пурпура (1,2 % и 15,6 % соответственно) и артралгии (28 % и 45,3 % соответственно).

Взаимосвязь АЦА, БШ и ССД. Безусловно, главным предметом дискуссий в зарубежных исследованиях, посвященных изучению пациентов с БШ и АЦА, является ее соотношение с ССД. Одни авторы считают БШ с АЦА полноценным субтипом заболевания [38], другие переходной формой между классической БШ и лимитированной формой ССД [39; 44]. В нашей лаборатории наблюдается 119 пациентов с АЦА-позитивной БШ, и это самая многочисленная в мировой практике подобная когорта, достоверные признаки ССД обнаружены только у 37 из них (31 %), 82 пациента с АЦА-позитивной БШ (69 %) не имеют достоверных признаков ССД. Более трети пациентов с БШ и АЦА имеют ФР (в подавляющем большинстве случаев с капиллярскопическими изменениями склеродермического типа), что значительно чаще, чем в группе классической БШ (36,7 % и 4,7 % соответственно), и, безусловно, указывает на повышенный риск развития ССД в дальнейшем у этих пациентов [174]. Другие характерные для ССД признаки в основной группе практически не встречались. Однако если спустя пять-десять лет течения АЦА-позитивной БШ пациент начнет удовлетворять критериям ССД, то необходимо трактовать диагноз как сочетание АЦА-позитивных БШ и ССД, а не как ССД с СШ. Данный подход является необходимым условием для выбора верной терапевтической тактики при таких сочетаниях. Следует подчеркнуть, что ФР, выявленный у трети пациентов с БШ и АЦА, в подавляющем большинстве случаев имел относительно лёгкое течение и не сопровождался признаками дигитальной ишемии, образованием язвочек и рубчиков. В свою очередь, по данным некоторых работ [50], капиллярскопические изменения, выявляемые при БШ, могут варьировать от неспецифических до изменений склеродермического типа, выявление же последних вовсе не гарантирует наличие ССД, хотя сочетание ФР с капиллярскопическими изменениями склеродермического типа считается сильным предиктором развития ССД в дальнейшем [174].

По литературным данным риск развития ССД в группе пациентов с БШ и АЦА составляет около 25 % [134; 173], тогда как остальные пациенты никогда не будут демонстрировать достоверные клинические проявления ССД. Учитывая данный факт, а

также то, что первые не-Рейно симптомы при лимитированной форме ССД могут возникнуть спустя много лет после появления ФР [1], только тщательный многолетний динамический контроль за эволюцией клинических признаков у данных пациентов позволит определить, какая часть из них имеет изолированную БШ, а какая сочетание БШ и ССД. Следует отметить, что, как и любые классификационные критерии, критерии ССД ACR 2013 [184] удобны для использования в клинических исследованиях и в значительно меньшей степени применимы для дифференциальной диагностики в реальной клинической практике. Перед ревматологами стоит вопрос о целесообразности использования термина «синдром Шёгрена» в постановке диагноза у пациентов с АЦА-позитивной ССД и признаками поражения слюнных / слёзных желёз, так как подходы к оптимальной терапии при БШ и лимитированной форме ССД существенно различаются, в таких случаях более правильно трактовать диагноз как сочетание БШ и ССД, если пациенты удовлетворяют критериям диагностики как одного, так и второго заболевания. Также в этой связи еще более дискуссионным становится вопрос о существовании такой нозологической формы, как ССД без склеродермы, которая на самом деле может являться не диагностированными АЦА-позитивными БШ и / или ПБХ.

ЛАГ, часто выявляемая при лимитированной форме ССД, в группе изолированной БШ+АЦА (1 группа) в нашем исследовании не выявлена ни у одного пациента. Все случаи ЛАГ в настоящем исследовании диагностированы только у пациентов с ССД (2 и 3 группы). ИПЛ, хотя и реже развивается при лимитированной форме ССД в сравнении с диффузной, в нашем исследовании в группе БШ+ССД встречалось значимо чаще, чем в группе БШ (16,2 % и 2,8 % соответственно). Случаи ИПЛ, выявленные у некоторых пациентов с БШ+ССД в нашем исследовании, в подавляющем большинстве случаев носили лёгкий характер. По данным КТ, не сопровождалось диффузным распространением и снижением DLCO, по данным ФВД, в некоторых случаях сочетались с наличием буллезных изменений, часто ассоциированных с поражением лёгких при БШ. Таким образом, при АЦА-позитивной БШ требуется длительное динамическое наблюдение и настороженность в отношении развития признаков ССД, в том числе ЛАГ и ИПЛ.

Одни авторы предполагают, что лимитированная форма ССД более часто сочетается с СШ [37], нежели диффузная, в то же время другие показывают одинаково частое сочетание различных форм ССД с СШ [93], при этом имеется полное согласие авторов в том, что наличие БШ/СШ у данных пациентов способствует лёгкому течению ССД, но при этом развитию тяжёлых железистых проявлений [39; 168; 180]. По литературным данным [37; 39; 88; 93; 130; 155; 169], сухость во рту и / или в глазах у пациентов с ССД

отмечается в 59–79 % случаев, но критериям диагноза БШ удовлетворяют только 12–29 % больных. Предполагают, что у остальных пациентов ксеростомия и ксерофтальмия обусловлены фиброзными изменениями в слюнных и слезных железах на фоне ССД. По данным настоящего исследования, 81,6 % пациентов с ССД предъявляли жалобы на сухость во рту, 69,4 % — на сухость глаз, при этом БШ диагностирована у 75,5 % пациентов с ССД, что значительно чаще, чем по данным зарубежных исследований, что, вероятно, связано с использованием различных классификационных критериев БШ, а также наличием в нашей группе только АЦА-позитивных форм ССД, которые наиболее часто сочетаются с БШ. Высокая частота БШ в нашем исследовании связана с тем, что отечественные критерии [22] позволяют диагностировать её на ранней и развёрнутой стадиях при выявлении паренхиматозного паротита, вне зависимости от наличия анти-Ro-антител, тогда как критерии ACR/EULAR 2016 [161] при отсутствии анти-Ro-антител позволяют диагностировать БШ у АЦА-позитивных пациентов только при тяжёлых проявлениях СКК и ксеростомии. Более высокая чувствительность отечественных критериев позволяет диагностировать БШ в детском возрасте, когда снижение саливации и лакримации отсутствует в течение пяти-шести лет, но присутствуют классические лабораторные проявления и картина паренхиматозного паротита при сиалографическом обследовании. Низкая частота БШ детского возраста в Европе и Америке связана именно с низкой чувствительностью используемых критериев, а не с редким развитием БШ/СШ в данной возрастной группе.

Аутоиммунные поражения печени у пациентов с БШ и АЦА. У 30,5 % пациентов с БШ и АЦА в настоящем исследовании было диагностировано поражение печени, наиболее часто в виде ПБХ различной стадии и эпителиита билиарных протоков в рамках БШ. БШ и ПБХ демонстрируют схожий эпидемиологический и демографический профиль, оба заболевания развиваются преимущественно у женщин перименопаузального возраста (соотношение женщин и мужчин составляет 14:1 и 10:1 соответственно) [147]. Патогенетическим субстратом как БШ, так и ПБХ является хронический деструктивный иммуноопосредованный эпителиит, развивающийся в слюнных / слёзных железах или желчных протоках соответственно [159]. Оба состояния ассоциированы с гиперактивностью В-клеточного звена иммунитета, проявляющейся выработкой высокоспецифичных аутоантител (анти-Ro/La и AMA), повышением сывороточных уровней ВАФФ и IgM [36; 159]. Оба состояния часто ассоциированы с лимитированной формой ССД и АЦА [39; 44; 195]. Гистологическая и иммуногистохимическая картина поражения слюнных желёз и печени при БШ и ПБХ также во многом схожа: оба состояния характеризуются лимфоидной инфильтрацией протокового эпителия с

преобладанием CD4-позитивных Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов [36]. Учитывая такое количество общих черт, некоторые авторы считают, что БШ и ПБХ являются различными синдромологическими проявлениями одного и того же аутоиммунного процесса [133] и считают целесообразным рутинное определение АЦА у всех пациентов с ПБХ и АМА у всех пациентов с БШ и ССД [181; 150].

Диагностика ПБХ осуществляется на основании трёх критериев:

- 1) стойкие (более шести месяцев) биохимические признаки холестаза (ЩФ более 2 норм или ГГТП более 5 норм);
- 2) обнаружение диагностических титров АМА;
- 3) обнаружение хронического негнойного деструктивного холангита средних и мелких протоков по биопсии печени [17; 114].

Для установления диагноза ПБХ достаточно обнаружения 2 из 3 критериев [40; 114]. Таким образом, биопсия печени необходима только при обнаружении холестаза у АМА-негативного пациента, у АМА-позитивных пациентов она не является обязательной, но позволяет оценить стадию и активность процесса, а также установить перекрёстный синдром с АИГ [17; 65; 109]. Некоторые исследователи вовсе считают, что АМА, возможно, являются наиболее специфичными аутоантителами в клинической иммунологии [147]. При этом АМА встречаются при БШ в 22–27 % случаев и далеко не всегда у пациентов с нарушением печеночной функции [72; 158; 198]. Однако при длительном динамическом наблюдении выявлено, что АМА-позитивность с высокой долей вероятности прогнозирует дальнейшее прогрессирование в ПБХ [24; 129, 143; 146], что находит отражение и в нашем исследовании, поскольку у двоих пациентов с бессимптомной позитивностью по АМА при биопсии печени выявлена гистологическая картина 1 стадии ПБХ. Морфологическим субстратом ПБХ является деструктивный негнойный холангит, гистологические изменения условно подразделены на четыре стадии в зависимости от выраженности и объема патологических изменений [2; 17; 114; 159]. 1-я стадия характеризуется воспалительной деструкцией междольковых и септальных желчных протоков, паренхима печеночной долики остается интактной (портальное воспаление). На 2-й стадии наряду с деструкцией билиарных протоков представлена их пролиферация, воспалительный инфильтрат распространяется из портального тракта в центр долики (перипортальное воспаление). 3-я стадия характеризуется частичным или мостовидным фиброзом, дуктопенией (поражение более половины видимых желчных протоков), но регенераторные узлы отсутствуют. 4-я стадия представлена циррозом с нарушением долькового строения печени и формированием регенераторных узлов на фоне выраженных фибротических изменений. При этом в 1994 г. Moutsopoulos Н. и соавт.

провели исследование [158], в котором оценили поражение печени у 300 пациентов с БШ. У 7 % пациентов в данном исследовании были обнаружены признаки субклинического или бессимптомного поражения печени, практически все данные пациенты были АМА-позитивны. При проведении биопсии печени у 92 % АМА-позитивных пациентов выявлены признаки хронического деструктивного гранулематозного холангита с поражением мелких и средних билиарных протоков без признаков частичных или мостовидных некрозов, идентичного гистологическим изменениям при 1 стадии ПБХ. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что поражение печени при БШ встречается редко, носит субклинический характер, не приводит к формированию цирроза, ассоциировано с АМА и гистологически характеризуется 1 стадией ПБХ, что полностью согласуется с данными, полученными в настоящем исследовании. Поскольку ни один пациент в вышеуказанном исследовании не имел признаков цирроза печени, авторы предложили использовать термин «аутоиммунный холангит» для обозначения легкого поражения билиарных протоков при БШ и включили его в железистые проявления заболевания [133]. Таким образом, 1 гистологическая стадия ПБХ является неспецифическим морфологическим признаком, так как аналогичные морфологические изменения могут характеризовать поражение билиарных протоков при БШ. Следует отметить, что в настоящее время в гепатологии термин «аутоиммунный холангит» имеет четкую дефиницию и обозначает клинико-лабораторно и морфологическую картину ПБХ при отсутствии АМА и наличии АНА [2]. При этом большинство гепатологов считает необоснованным выделение аутоиммунного холангита в качестве самостоятельной нозологической единицы и считают его АМА-негативной формой ПБХ [79; 95; 100; 104; 136]. Поэтому в нашем исследовании клинические случаи непрогрессирующего в динамике холестатического поражения печени без признаков формирования цирроза печени, сопровождающегося гистологическими изменениями, характерными для 1 стадии ПБХ, мы обозначали как «эпителиит билиарных протоков при БШ». Учитывая то, что естественное течение ПБХ крайне вариабельно, а в одних случаях за несколько десятилетий не происходит выраженной прогрессии заболевания, в других за несколько лет течения заболевания развивается печеночная недостаточность [113], для проведения четкой границы между эпителиитом билиарных протоков при БШ и медленнопрогрессирующей формой классического ПБХ требуется длительное динамическое наблюдение за данными пациентами. Подобно нашему, в исследовании Natzis G. и соавт. [89] ПБХ выявлен у 6,6 % пациентов с БШ, у большинства больных выявлялась 1 стадия ПБХ по биопсии печени и отмечалось лёгкое медленнопрогрессирующее течение заболевания, ни у одного пациента за период

наблюдения (средняя длительность наблюдения составила 5,5 лет) не выявлены признаки цирроза. Ранее при анализе клинико-лабораторных и морфологических изменений печени у 48 пациентов с БШ и анти-Ro/La-антителами, АЦА, АМА и функциональными нарушениями печени, у 17 больных (34 %) Пальшина С. Г. и соавт. [140] диагностировали 1 морфологическую стадию ПБХ. Только более пожилой возраст больных, наличие более продвинутых морфологических изменений (≥ 2 стадия ПБХ, перекрестный синдром с АИГ) и высокие уровни ЩФ отличали сочетания БШ с ПБХ, АИГ и склерозирующим холангитом от эпителиита билиарных протоков при БШ. Отсутствие или минимальные функциональные нарушения, 1 стадия ПБХ при биопсии печени, отсутствие прогрессирования функции печени при длительном динамическом наблюдении больных, получавших анти-В-клеточную терапию, позволило говорить о наличии поражения печени при БШ [140]. Портальная гипертензия, которая часто обнаруживается у пациентов с ПБХ, и, как известно, может предшествовать другим признакам цирроза [157], в настоящем исследовании выявлена лишь в 15,8 % случаев, что не подтверждает данные Nakamura и соавт. [135], Gao и соавт. [74].

Следует отметить, что в тех немногочисленных зарубежных сообщениях, в которых отражены особенности поражения печени у пациентов с БШ и АЦА, частота аутоиммунного поражения билиарных протоков ниже — 4,9 % — по данным Baldini С. и соавт. [39], 15 % — по данным Voignia V. и соавт. [44]. Авторы данных исследований не проводили биопсии печени пациентам и трактовали минимальные функциональные печеночные нарушения у них как случаи ПБХ, тогда как в нашем исследовании при проведении биопсии печени и оценке динамики поражения печени у одной части пациентов было установлено сочетание БШ и ПБХ, а у другой — эпителиит билиарных протоков при БШ.

Таким образом, по данным настоящего исследования, у АЦА-позитивных пациентов с БШ часто ($n = 25/82$, 30,5 %) выявляются аутоиммунные поражения печени, в большинстве случаев проявляющееся в виде эпителиита билиарных протоков в рамках БШ, либо сочетания с ПБХ в равных пропорциях ($n = 14/34$, 41,2 %). ПБХ при сочетании с АЦА-позитивной БШ часто ассоциирован с повышением АМА и IgM, высокими уровнями ЩФ и в большинстве случаев характеризуется медленно прогрессирующим бессимптомным течением и редко приводит к развитию цирроза печени. АМА-позитивность при отсутствии или наличии минимальных функциональных нарушений печени с гистологическими признаками первой стадии ПБХ характеризует эпителиит билиарных протоков при БШ, тогда как при сочетании БШ с ПБХ или перекрестным синдромом ПБХ/АИГ больные могут быть как позитивны, так и негативны по АМА, и

имеют более значительные функциональные нарушения, а у 14,7 % при длительном наблюдении могут развиваться различные стадии цирроза печени.

Лимфомы у пациентов с АЦА-положительной БШ. Отсутствие общепринятой концепции лечения пациентов с БШ с железистыми и внежелезистыми проявлениями способствует повышению частоты развития ЛПЗ при данном заболевании. Учитывая то, что лимфомы являются основной причиной смерти при БШ и значительно снижают выживаемость пациентов [4; 23; 70; 83; 96; 99; 153; 172; 186], профилактика развития ЛПЗ с помощью подходов, основанных на патогенетических механизмах развития БШ и НХЛ, ранняя диагностика и адекватная терапия лимфом являются основой курации данных пациентов. В настоящем исследовании мы анализируем самую большую в мировой практике когорту пациентов с лимфомами ($n = 20$), диагностированными у АЦА-положительных пациентов с БШ, акцентируя внимание на их клинической, морфологической, иммуноморфологической, молекулярной и лабораторной характеристике.

Несмотря на особенности течения БШ и низкую частоту выявления РФ (в настоящем исследовании 22 % и 29,7 % при БШ и БШ+ССД соответственно), у положительных по АЦА пациентов с БШ, как и при классической БШ, выявлена высокая частота развития MALT-лимфом слюнных желёз в первые десять лет после начала заболевания (в настоящем исследовании 18,3% и 13,5% при БШ и БШ+ССД соответственно). По данным настоящего исследования, основными признаками лимфом у пациентов с БШ и АЦА были: стойкое увеличение ОУСЖ, снижение уровня С4-компонента комплемента и CD19+клеток в периферической крови, лимфоидная инфильтрация МСЖ более 200 клеток в фокусе, а также тяжёлая ксеростомия. Вышеперечисленные признаки ЛПЗ должны учитываться при диагностическом поиске у всех АЦА-положительных пациентов с БШ для ранней диагностики лимфоидных опухолей. Ранее признаки лимфом и их морфологические / иммуноморфологические субтипы в группе пациентов с АЦА-положительной БШ широко не освещались, описания носили единичный характер [39]. В многочисленных работах, посвящённых изучению классической БШ [4; 18; 23; 121; 137], стойкое увеличение ОУСЖ, снижение уровня С4-компонента комплемента, криоглобулинемический васкулит относятся к наиболее сильным предикторам развития лимфомы, что подтверждено и в настоящем исследовании. Напротив, снижение числа CD19+клеток в периферической крови ранее в литературе в качестве предиктора возникновения лимфомы при БШ не рассматривалось, в настоящем же исследовании все пациенты с лимфомами имели данный признак, в отличие от пациентов без них. Вероятно, снижение количества CD19+лимфоцитов в периферической крови при В-клеточных лимфомах может быть связано с интенсивной пролиферацией данных клеток в «органах-мишенях» (в настоящем

исследовании в слюнных железах). Ранее при классическом варианте БШ повышение уровня IgM рассматривалось как один из предикторов лимфом при данном заболевании [4; 12], в настоящем же исследовании уровни IgM у пациентов с лимфомами и без них не различались, что, вероятно, связано с тем, что у некоторых пациентов были диагностированы ПБХ / эпителиит билиарных протоков при БШ, при которых также отмечается повышение уровня IgM. Секретирующий характер лимфом отмечался только у 20 % пациентов в настоящем исследовании, что указывает на необходимость выполнения биопсии ОУСЖ/ПНЧСЖ при их стойком увеличении для исключения лимфомы, даже при отсутствии моноклональной секреции по данным иммунохимического исследования крови и мочи. Согласно международным рекомендациям по лечению БШ [55; 121; 186] при железистых формах следует использовать симптоматические средства для стимуляции секреции слюны и слезы, а проведение системной терапии при отсутствии внежелезистых проявлений не требуется. При этом следует обратить внимание, что в настоящем исследовании у пациентов с лимфомами течение БШ характеризовалось минимальными системными проявлениями и низкой иммунологической активностью, но тяжелыми железистыми проявлениями с развитием поздних стадий поражения слюнных желёз и выраженной лимфоидной инфильтрацией МСЖ, что приводило к развитию MALT-лимфом и в двух случаях последующей их трансформации в ДВККЛ.

Ранее предполагалось, что MALT-лимфомы при БШ развиваются из В-лимфоцитов, секретирующих РФ [120], при этом в настоящем исследовании при АЦА-позитивной БШ только 14,3 % пациентов с лимфомами имели повышение РФ, а частота MALT-лимфом при АЦА-ассоциированной и классической БШ была одинаковой (18,3 % и 15,6 % соответственно). Пациенты с лимфомами из группы БШ-АЦА- отличались значительно более выраженной иммунологической и лабораторной активностью (РФ, анти-Ro/La-антитела, гипокомплементемия, анемия, лейкопения, повышение СОЭ и СРБ, гипергаммаглобулинемия, повышение IgG) в сравнении с пациентами с лимфомами из группы БШ-АЦА+. Однако в обеих группах лимфомы развивались у пациентов с преимущественно железистыми формами заболевания, сопровождающимися развитием поздних стадий поражения слюнных и слёзных желёз (ксеростомия 3 степени — 85,7 % и 90 %, гипоплакия 3 степени — 85,7 % и 80 % соответственно), стойким увеличением ОУСЖ (93 % и 90 % соответственно), а также с минимальным количеством системных проявлений. В большинстве случаев в обеих группах MALT-лимфомы носили не секретирующий характер (моноклональная секреция — 18,7 % и 10 % соответственно), поэтому отсутствие моноклональной секреции в крови не исключает наличие лимфомы, и при стойком увеличении слюнных / слёзных желёз требуется проведение биопсии для ее

исключения. Таким образом, при БШ вне зависимости от выявляемого типа антител (анти-Ro/La-антитела, РФ, АЦА или другие), вне зависимости от наличия или отсутствия внежелезистых проявлений прогрессируют поражения слюнных и слезных желёз, что нередко приводит к развитию ЛПЗ, а значит, терапия, способная предотвратить развитие данного осложнения, должна быть инициирована сразу после установления диагноза БШ.

В отличие от исследования Baldini С. и соавт. [39], в котором выдвигается гипотеза о том, что АЦА-позитивные пациенты с лимитированной формой ССД и СШ имеют более высокий риск развития НХЛ и данное сочетание следует выделить в отдельную нозологическую форму, наши исследования показывают, что основным фактором риска развития НХЛ при БШ является не присутствие АЦА или какого-либо другого типа аутоантител, а наличие характерных для этого заболевания морфологических изменений слюнных желёз с формированием ЛЭС и его дальнейшей клональной перестройкой. Лимфомы при ССД развиваются у пациентов с различными типами склеродермических аутоантител, но во всех случаях диагностики лимфом отмечалось сочетание с БШ [164], что подтверждает данные исследований по ССД, не обнаруживших связи данного заболевания с повышенным риском развития лимфом [5]. Следует отметить, что последняя публикация этой же группы итальянских исследователей не обнаружила статистических различий в частоте развития НХЛ у АЦА-позитивных и АЦА-негативных пациентов при БШ [138].

В ранних наблюдениях [4; 20], как и в настоящем исследовании, отмечены случаи трансформации нелеченых MALT-лимфом и НМЗЛ при БШ в ДВККЛ. В приведенном нами разделе 3.4.1 в случае длительного наблюдения пациентки с сочетанием БШ и лимитированной формы ССД хорошо прослеживается многоступенчатый процесс массивного увеличения ОУСЖ с развитием MALT-лимфомы ОУСЖ, затем диссеминированной MALT-лимфомы с поражением слюнных желёз, лимфоузлов и костного мозга, а также дальнейшего развития ДВККЛ желудка. Клинические проявления при первом обследовании нашей пациентки сходны с описанным Qunean Р. Е. и соавт. [144] случаем диагностики MALT-лимфомы ОУСЖ у пациента с БШ и одновременной диагностики MALT-лимфомы желудка при отсутствии каких-либо гастроинтестинальных жалоб при обследовании. Интересно отметить, что ЭГДС выявила картину хронического гастрита в нашем и описываемом случаях, однако использование эндоскопического ультразвунографического управляемого метода биопсий позволило в описанном зарубежными коллегами случае диагностировать MALT-лимфому желудка с одновременным выявлением MALT-лимфомы ОУСЖ. В нашем же случае ДВККЛ желудка диагностирована только через шесть лет после выявления диссеминированной

MALT-лимфомы с клиническим, гистологическим, но не молекулярным ответом на «R-СНОР» и «R+бендамустин». Пациентка имела практически все основные предикторы развития ЛПЗ в дебюте заболевания и при первом обследовании. Отсутствие терапии локализованной MALT-лимфомы ОУСЖ привело к диссеминированному процессу и трансформации индолентной лимфомы в ДБККЛ. Хотя нами не проведены молекулярные исследования, чётко подтверждающие трансформацию MALT-лимфомы ОУСЖ в диссеминированную MALT-лимфому и далее в ДБККЛ желудка, наличие аналогичных пиков В-клеточного клона при динамическом наблюдении предполагает именно такой механизм развития ДБККЛ в нашем случае, а не развитие её *de novo*. Наличие полного спектра предикторов развития ЛПЗ, прогрессирование и недостаточная терапия в первые 15 лет БШ, отсутствие молекулярной ремиссии после ПХТ диссеминированной MALT-лимфомы привели к развитию трансформированной ДБККЛ желудка. Прогрессирования лимитированной формы ССД на протяжении всего периода заболевания не наблюдалось.

Представленный нами случай показывает, что развитие НХЛ связано с БШ, но не с лимитированной формой ССД, и даже при наличии полной клинико-лабораторной, гистологической / иммуногистохимической ремиссии НХЛ, однако отсутствии молекулярной ремиссии сохраняется высокий риск последующих рецидивов. Ведущую роль в развитии ЛПЗ при этом сочетании заболеваний играет несвоевременная диагностика и неадекватная терапия БШ, тогда как лимитированная форма ССД практически не прогрессирует при длительном динамическом наблюдении пациентов [5]. Первичные экстранодальные ЛМЗ слюнных желёз и желудка, преимущественно локализованные, редко имеют диссеминированный характер поражения, при изучении больших серий пациентов трансформированный вариант с развитием ДБККЛ встречается менее чем в 10 % случаев [12; 197]. Экстранодальные ЛМЗ ОУСЖ MALT-типа, развивающиеся на фоне АЗ, имеют диссеминированный характер у 30 % пациентов, с поражением других слюнных желёз, области орбит, щитовидной железы, желудка, лёгких, л/у, костного мозга, нередко сопровождаются развитием трансформированного варианта ДБККЛ [28; 128; 137; 163].

При анализе использованных методик лечения в нашем исследовании у пациентов с АЦА-ассоциированной БШ и НХЛ при использовании хирургического лечения и терапии ГК в комбинации с азатиоприном клинической ремиссии не достигнуто ни в одном случае. Более того, во всех случаях отмечены рецидивы MALT-лимфом. Эти данные согласуются данными европейских коллег — с результатами анализа эффективности терапии MALT-лимфом слюнных желёз, свидетельствующих о том, что хирургическое лечение, сочетание хирургического лечения и лучевой терапии, сочетание хирургического и химиотерапевтического (комбинации метилпреднизолона и лейкерана) лечения

приводят к значительно большему количеству рецидивов и различных тяжёлых побочных проявлений, нежели терапия РТМ [97].

Таким образом, настоящее исследование, как и ранее проведенные [4, 7-10, 20, 21], демонстрирует, что у пациентов с изолированной БШ или БШ в сочетании с лимитированной формой ССД при отсутствии патогенетически обусловленного лечения (лейкеран / циклофосфамид и / или РТМ) в первые десять лет развиваются индолентные MALT-лимфомы преимущественно слюнных/слёзных желёз или НЛМЗ, независимо от наличия РФ, антиRo/La-антител или АЦА, которые при отсутствии адекватной терапии могут трансформироваться в высокоагрессивные ДВККЛ. Наличие значительно увеличенных ОУСЖ, ПНЧСЖ и слёзных желёз требует обязательного проведения биопсии с определением В-клеточной клональности в свежей ткани, так как дифференциальная диагностика между начальными проявлениями MALT-лимфомы и доброкачественным ЛЭС представляет определенные трудности [13; 98], учитывая отсутствие специфической иммуноморфологической характеристики MALT-лимфом [87; 170]. Наличие большого количества крупных клеток, высокая пролиферативная активность опухолевых клеток по индексу Ki-67 в биоптатах являются крайне подозрительными в отношении прогрессирования MALT- лимфомы в ДВККЛ.

Резюмируя все вышесказанное, по данным нашего исследования, АЦА-позитивность при БШ ассоциирована с низкой частотой обнаружения характерных для БШ анти-Ro-/La-антител и РФ, повышения СОЭ, лейкопении, гипергаммаглобулинемии, повышения уровня IgG/IgA, гипокомplementемии, что может создавать сложности в диагностике БШ. Несмотря на низкую частоту обнаружения РФ, у пациентов данной группы с высокой частотой развиваются MALT-лимфомы (18,3 %). Для пациентов с БШ и АЦА характерна высокая частота обнаружения АМА, повышенных уровней IgM и повышенный риск развития аутоиммунных поражений печени (ПБХ, эпителиит билиарных протоков при БШ, АИГ). Также у пациентов с БШ и АЦА часто имеется ФР с капилляроскопическими изменениями склеродермического типа и повышенный риск развития лимитированной формы ССД, что требует пристального динамического контроля и обследования в динамике. Учитывая данные нашего исследования, АЦА следует рассматривать в качестве патогенетически связанных с БШ аутоантител, всех серопозитивных по АЦА пациентов следует обследовать на БШ и ПБХ вне зависимости от наличия или отсутствия у них ССД, а также жалоб на сухость во рту и глазах. Наличие значительно увеличенных ОУСЖ, моноклональной секреции в сыворотке требует обязательного исключения лимфом при данном субтипе БШ до назначения терапии, учитывая возможность прогрессирования в В-клеточные крупноклеточные лимфомы при неадекватной терапии заболевания.

ВЫВОДЫ

1. БШ, ассоциированная с АЦА, характеризуется более поздним возрастом дебюта заболевания ($p = 0,004$), повышенной частотой ПБХ / эпителиита билиарных протоков ($p = 0,002$), но более низкой частотой рецидивирующих паротитов, поражения лёгких и периферической нервной системы, гипергаммаглобулинемической пурпуры и АИТ ($p < 0,05$) по сравнению с классическим вариантом БШ.

2. Пациенты с БШ и АЦА характеризуются более низкой частотой выявления анти-Ro/La-антител, РФ, гипергаммаглобулинемии, повышения концентрации IgG, повышения СОЭ и уровня СРБ, анемии и лейкопении ($p < 0,05$), при статистически достоверной более высокой частоте обнаружения АМА и повышенных уровнях IgM ($p < 0,05$) по сравнению с классическим вариантом БШ.

3. Критерии БШ ACR 2012 и ACR/EULAR 2016 выявляют только 76,5 % и 79,4 % пациентов с АЦА-позитивной БШ, диагностированной по российским критериям 2001 г.

4. БШ, серопозитивная по АЦА, характеризуется повышенной частотой ФР и капилляроскопических изменений склеродермического типа ($p < 0,001$) по сравнению с АЦА-негативной БШ.

5. Лимфомы при АЦА-позитивной БШ развиваются с той же частотой, что и при классической БШ (18,3 % и 15,6 % соответственно), возникают у пациентов с преимущественно железистыми формами заболевания, минимальным количеством системных проявлений и низкой иммунологической активностью, но с развитием поздних стадий поражения слюнных желёз, имеют преимущественно локализованный характер, в большинстве случаев характеризуются медленно прогрессирующим течением, однако в 10 % случаев могут трансформироваться в агрессивные крупноклеточные лимфомы.

6. ПБХ у пациентов с АЦА-позитивной БШ часто ассоциирован с повышением уровней АМА и IgM, ЩФ и ГГТП, в большинстве случаев характеризуется медленно прогрессирующим бессимптомным течением и редко приводит к развитию цирроза печени (15,8 %).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обнаружении АЦА, всем пациентам рекомендуется исключение БШ, ССД и ПБХ при первичном обследовании, а также динамический контроль за возможным развитием данных заболеваний.

2. Учитывая низкую частоту анти-Ro/La-антител и РФ при АЦА-ассоциированной БШ, АЦА-положительным больным для исключения БШ рекомендовано обследование, включающее не только определение стандартных иммунологических показателей, но и полный перечень стоматологических и офтальмологических тестов, используемых для диагностики патологии слюнных и слёзных желёз.

3. Для предотвращения диагностических ошибок, а также для выбора верной терапевтической тактики диагноз ССД в группе АЦА-положительных пациентов следует устанавливать только при наличии характерных для данного заболевания диагностических признаков, главным образом поражения кожи (отёк кистей, склеродактилия, индурация кожи, амимия лица, телеангиэктазии, дигитальные язвочки / рубчики), а также ИПЛ, ЛАГ.

4. У всех пациентов с АЦА-положительной БШ рекомендуется длительное динамическое наблюдение и настороженность в отношении развития проявлений ССД, в том числе ЛАГ и ИПЛ, для чего один раз в шесть — 12 месяцев рекомендуется осмотр ревматолога с оценкой кожного статуса, проведение КТВР органов грудной клетки, ФВД с определением диффузионной способности оксида углерода, Эхо-КГ с определением СДЛА.

5. У всех пациентов с АЦА-положительной БШ рекомендовано длительное динамическое наблюдение и настороженность в отношении развития ПБХ и эпителиита билиарных протоков в рамках БШ, для чего один раз в шесть — 12 месяцев рекомендуется контроль иммунологических (АМА и IgM) и биохимических (ЩФ, ГГТП, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин) анализов крови, оценка клинических признаков поражения печени (боль и тяжесть в правом подреберье, желтуха, зуд кожи, энцефалопатия, гепатоспленомегалия, признаки портальной гипертензии, нарушение синтетической функции печени). При обнаружении отклонений, подозрительных в отношении ПБХ, рекомендовано проведение биопсии печени.

6. Для ранней диагностики лимфоидных опухолей при диагностическом поиске у всех АЦА-положительных пациентов с БШ следует обращать внимание на стойкое

увеличение слюнных / слёзных желёз, снижение уровня С4-компонента комплемента и CD19+клеток в периферической крови, лимфоидную инфильтрацию МСЖ более 200 клеток в фокусе, моноклональную секрецию в сыворотке крови, а также тяжёлую ксеростомию.

7. Секретирующий характер лимфом при БШ наблюдается в меньшинстве случаев, поэтому обнаружение значительно увеличенных слюнных / слёзных желёз, лимфоузлов, даже при отсутствии моноклональной секреции, требует обязательного проведения биопсии с последующим гистологическим, иммуногистохимическим исследованиями и обязательным определением В-клеточной клональности в свежей ткани для исключения В-клеточных ЛПЗ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Ананьева, Л. П.* Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение / Л. П. Ананьева, Е. Н. Александрова // Научно-практическая ревматология. — 2016. — Т. 54. — № 1. — С. 86–99. — Текст непосредственный.
2. *Буеверов, А. О.* Холестатические аутоиммунные заболевания печени / А. О. Буеверов // Лечебное дело. — 2004. — № 2. — С. 14–24. — Текст непосредственный.
3. *Бурневич, Э. З.* Вариантные формы аутоиммунных заболеваний печени / Э. З. Бурневич, Е. А. Арион // Фарматека. — 2009. — № 2. — С. 28–33. — Текст непосредственный.
4. *Васильев, В. И.* Болезнь Шёгрена: клинико-лабораторные, иммуноморфологические проявления и прогноз : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. И. Васильев. — М., 2007. — С. 1–45. — Текст непосредственный.
5. *Васильев, В. И.* Взаимосвязь болезни Шегрена, системной склеродермии и злокачественных онкогематологических заболеваний / В. И. Васильев // Терапевтический архив. — 2020. — Т. 92. — № 12. — С. 126–136. — DOI 10.26442/00403660.2020.12.200443. — Текст непосредственный.
6. *Васильев, В. И.* Влияние сочетания ритуксимаба с комбинированной пульс-терапией высокими дозами метилпреднизолона и циклофосфана на иммуноморфологические и функциональные нарушения слюнных желёз у больной болезнью Шёгрена с MALT-лимфомой / В. И. Васильев [и др.] // Терапевтический архив. — 2008. — № 5. — С. 76–79. — Текст непосредственный.
7. *Васильев, В. И.* Лимфопролиферативные заболевания и синдром Сьёгрена / В. И. Васильев [и др.] // Терапевтический архив. — 1978. — № 9. — С. 108–114. — Текст непосредственный.
8. *Васильев, В. И.* Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шёгрена / В. И. Васильев [и др.] // Онкогематология. — 2007. — № 3. — С. 16–26. — Текст непосредственный.
9. *Васильев, В. И.* MALT- лимфомы при болезни Шёгрена / В. И. Васильев [и др.] // Терапевтический архив. — 2006. — № 1. — С. 45–52. — Текст непосредственный.
10. *Васильев, В. И.* Онкогематологические заболевания, дебютирующие с поражений больших слюнных желёз в ревматологической практике / В. И. Васильев [и др.] // Современная Ревматология. — 2019. — Т. 13. — № 1. — С. 44–51. — Текст непосредственный.

11. *Васильев, В. И.* Первый опыт использования ритуксимаба в лечении больных с синдромом и болезнью Шёгрена / В. И. Васильев [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2009. — № 2. — С. 3–10. — Текст непосредственный.
12. *Васильев, В. И.* Прогностическое значение смешанной моноклональной криоглобулинемии при болезни Шёгрена / В. И. Васильев [и др.] // Терапевтический архив. — 2004. — № 8. — С. 61–68. — Текст непосредственный.
13. *Васильев, В. И.* Роль биопсии околоушной слюнной железы в ранней диагностике при болезни Шёгрена / В. И. Васильев // Терапевтический архив. — 2009. — № 6. — С. 20–27. — Текст непосредственный.
14. *Волков, А. В.* Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани / А. В. Волков // Научно-практическая ревматология. — 2015. — № 53 (1). — С. 69–77. — DOI 10.14412/1995-4484-2015-69-77. — Текст непосредственный
15. *Городецкий, В. Р.* Лимфомы у больных с синдромом Шёгрена / В. Р. Городецкий, В. И. Васильев, Н. А. Пробатова, Н. Н. Тупицин, Т. Т. Кондратьева [и др.] // Клиническая медицина. — 2003. — № 1. — С. 10–13. — Текст непосредственный.
16. *Гусева, Н. Г.* Системная склеродермия / Н. Г. Гусева // Сигидин, Я. А. Диффузные болезнисоединительной ткани / Я. А. Сигидин, Н. Г. Гусева, М. М. Иванова. — М. : Медицина; 2004. — С. 343–487. — Текст непосредственный.
17. *Ивашкин, В. Т.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза / В. Т. Ивашкин, Е. Н. Широкова, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов, О. С. Шифрин [и др.] // РЖГТК. — 2015. — № 2. — С. 41–57. — Текст непосредственный.
18. *Логвиненко, О. А.* Ассоциация между болезнью Шёгрена и лимфомами / О. А. Логвиненко, В. И. Васильев // Научно-практическая ревматология. — 2006. — № 3. — С. 67–76. — Текст непосредственный.
19. *Логвиненко, О. А.* Моноклональные иммуноглобулины при болезни Шёгрена : автореф. ... канд. мед. наук / О. А. Логвиненко. — М., 2006. — 24 с. — Текст непосредственный.
20. *Логвиненко, О. А.* Неходжкинские лимфомы при ревматических заболеваниях / О. А. Логвиненко, В. И. Васильев // Научно-практическая ревматология. — 2011. — № 5. — С. 71–83. — Текст непосредственный.
21. *Логвиненко, О. А.* Терапия ритуксимабом болезни Шёгрена: железистых, системных форм и ассоциированных МАЛТ-лимфом / О. А. Логвиненко, В. И. Васильев, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. — 2010. — № 4. — Приложение 1. — С. 70–79. — Текст непосредственный.

22. Насонов, Е. Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 464 с. — Текст непосредственный.
23. Сафонова, Т. Н. Синдром Шёгрена. Руководство для врачей / Т. Н. Сафонова, В. И. Васильев, В. Г. Лихванцева ; под ред. В. Г. Лихванцевой. — М. : Изд-во Моск. ун-та, 2013. — 599 с. — Текст непосредственный.
24. Abraham S, Begum S, Isenberg D: Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2004;63:123–129.
25. Adler S, Körner M, Förger F, Huscher D, Caversaccio M-D, Villiger PM: Evaluation of histologic, serologic, and clinical changes in response to abatacept treatment of primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Arthritis Care Res* 2013;65:1862–8.
26. Ahmed SS, Tan FK, Arnett FC, Jin L, Geng YJ: Induction of apoptosis and fibrillin 1 expression in human dermal endothelial cells by scleroderma sera containing anti-endothelial cell antibodies. *Arthritis Rheum* 2006;54(7):2250–62.
27. Alarcon-Segovia D, Diaz-Jouanen E, Fishbein E: Features of Sjogren's syndrome in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1973;79:31–6.
28. Alunno F, Leone MC, Giacomelli R, Cierli R, Carubi E. Lymphoma and Lymphomagenesis in Primary Sjogren's Syndrome. *Front Med* 2018;5:102. doi:10.3389/fmed.2018.00102 org/10.3389/fmed2018.00102.
29. Manuel J Amador-Patarroyo, Juan Guillermo Arbelaez, Ruben D Mantilla et al. Sjögren's syndrome at the crossroad of polyautoimmunity. *Journal of Autoimmunity* 2012;39:199–205. doi:10.1016/j.jaut.2012.05.008.
30. Anaya JM, Tobon GJ, Vega P, Castiblanco J. Autoimmune disease aggregation in families with primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2006;33: 2227–34.
31. Anaya J-M, Rojas-Villaraga A, Mantilla RD, Arcos-Burgos M, Sarmiento-Monroy JC. Polyautoimmunity in Sjogren Syndrome. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2016;42:457–72.
32. Anderson LG, Talal N. The spectrum of benign to malignant lymphoproliferation in Sjogren's syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 1972;9:199–219.
33. Aoki A, Kirino Y, Ishigatsubo Y, Senuma A, Nagaoka S. Liver involvement in primary Sjogren's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2004;27(6):397–401. doi:10.2177/jsci.27.397.
34. Arnaud L, Chryssostalis A, Terris B, Pavy S, Chaussade S, Kahan A, Allanore Y. Systemic sclerosis and gastric MALT-lymphoma. *Joint Bone Spine* 2006;73:105–8.
35. Cristina Arriens, Jonathan D Wren, Melissa E Munroe and Chandra Mohan. Systemic lupus erythematosus biomarkers: the challenging quest. *Rheumatology* 2017;56:i32i45. doi:10.1093/rheumatology/kew407.

36. Pinelopi Arvaniti et al. Epigenetic Modifications in Generalized Autoimmune Epithelitis: Sjögren's Syndrome and Primary Biliary Cholangitis. *Epigenomes* 2019;3:15. doi:10.3390/epigenomes3030015.
37. Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizzone M, Vacher-Lavenu MC, Sabilia J, Kahan A and Allanore Y. Systemic Sclerosis — Associated Sjogren's Syndrome and Relationship to the Limited Cutaneous Subtype. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* 2006; 7(54):2243–9. doi:10.1002/art.21922.
38. Alan N Baer, Leah Medrano, Mara McAdams-DeMarco, Thomas J Gniadek. Association of Anticentromere Antibodies With More Severe Exocrine Glandular Dysfunction in Sjögren's Syndrome: Analysis of the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort *Arthritis Care & Research* 2016;10(68):1554–9. doi:10.1002/acr.22859.
39. Baldini C, Mosca M, Della Rossa A, Pepe P, Notarstefano C, Ferro F, Luciano N, Talarico R, Tani C, Tavoni AG, Bombardieri S. Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk of lymphoma. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:272–80.
40. Beuers U, Boberg KM, Chapman RW, Chazouilleres O, Invernizzi P, Jones DE et al. EASL Clinical Practice Guide-lines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237–67.
41. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjogren's syndrome. A clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. *Medicine* 1965;44:187–231.
42. Bodeutsch C., de Wilde PCM., Kater L, van den Hoogen FHJ., Hene RJ, van Houwelingen JC, van de Putte LBA., Vooijs GP. Monotypic plasma cells in labial salivary glands of patients with Sjogren's syndrome: Prognosticator for systemic lymphoproliferative disease. *J. Clin. Pathol.* 1993;46:123–8.
43. Lauren Bolster, Regina M Taylor-Gjevre, Bindu Nair and John A Gjevre. Digital gangrene associated with anticentromere antibodies: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2010;4:189.
44. Vasiliki-Kalliopi K Bournia, Konstantina D Diamanti, Panayiotis G Vlachoyiannopoulos, Haralampos M Moutsopoulos. Anticentromere antibody positive Sjögren's Syndrome: a retrospective descriptive analysis. *Arthritis Research & Therapy* 2010;12:R47. doi:10.1186/ar2958.
45. Christopher L Bowlus and Gershwin M E. The Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(0):441–4. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.041.

46. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL et al. Randomized controlled trial of rituximab and cost-effectiveness analysis in treating fatigue and oral dryness in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1440–50.
47. Brito-Zeron P, Ramos-Casals EULAR-SS task force group. Advances in the understanding and treatment of systemic complications in Sjögren's syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol* 2014;26:520–7.
48. Brito-Zeron P, Kostov B, Fraile G, Caravia-Duran D, Maure B, Rascjn FJ, Zamora M, Casanoua SA, Lopez Dupla M, Ripol M, Pinilla B, Fonseca E, Akasbi M, de la Red G, Duarte-Millan MM, Fanlo B, Guisado-Vasco P, Peres-Alvares R, Chamorro AJ, Morillo C, Jimenez-Heredia I, Sanchez-Berna I, Lopez-Guillermo I, Ramos-Casals M. GEAS-SEMI SSSG. Characterisation and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren's syndrome. *J. Hematology & Oncology* 2017;10:90. doi:10.1186/s13045-017-0464-5.
49. Cafaro G et al. One year in review 2019: Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37:S3–S15.
50. Capobianco KG, Xavier RM, Bredemeier M, Restelli VG, Brenol JC. Nailfold capillaroscopic findings in primary Sjögren's syndrome: clinical and serological correlations. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(6):789–94.
51. Caramaschi P, Biasi D, Carletto A, Manzo T, Randon M, Zeminian S, Bambara LM. Sjögren's syndrome with anticentromere antibodies. *Rev Rhum Engl Ed.* 1997;64(12):785–8.
52. Carlson S. The Association of Malignancy with Rheumatic and Connective Tissue Disease. *Seminars in Oncology* 1997;24(3):360–72.
53. Carubbi F, Cipriani P, Marrelli A et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren's syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R172.
54. Chatterjee S, Dombey GW, Severson RK, Mayes MD. Risk of malignancy in scleroderma: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2415–24.
55. Xiaoyun Chen et al. Advances in the diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Clinical Rheumatology* 2018;37:1743–9. doi:10.1007/s10067-018-4153-8.
56. Chen et al. Increased Risks of Spontaneous Bacterial Peritonitis and Interstitial Lung Disease in Primary Biliary Cirrhosis Patients with Concomitant Sjögren Syndrome. *Medicine* 2016;95(2):e2537. doi:10.1097/MD.0000000000002537.
57. Colaci M, Giuggioli D, Vaochi C, Ferri C. Hematological Malignancies in Systemic Sclerosis Patients: Case Report and Review of the Literature. *Hindawi Case Reports in Rheumatology* 2017;Article ID6230138. doi:10.1155/2017/6230138.

58. Csepregi A, Szodoray P, Zeher M. Do autoantibodies predict autoimmune liver disease in primary Sjogren's syndrome? Data of 180 patients upon a 5-year follow-up. *Scand J Immunol* 2002;56:623–9.
59. Culp KS, Fleming CR, Duffy J, Baldus WP, Dickson ER. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1982;57:365–70.
60. Daniels CE, Jett JR. Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Curr Opin. Pulm. Med.* 2005;11:431–7.
61. Dass S, Bowman SJ, Vital EM et al. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1541–4.
62. Devauchelle-Pensec V, Pennec Y, Morvan J et al. Improvement of Sjögren's syndrome after two infusions of rituximab (antiCD20). *Arthritis Rheum* 2007;57:310–7.
63. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;160:233–42.
64. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, D van der Woude. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol* 2017;39:437–46. doi:10.1007/s00281-017-0627-z.
65. Jessica Dyson and David Jones. Diagnosis and Management of Patients with Primary Biliary Cirrhosis. *Clinical Liver Disease*, 2014;3(3):52–5. doi:10.1002/cld.320.
66. Mohamed Elqatni, Fadwa Mekouar, Taoufik Amezyane and Driss Ghafir. A Rare Entity: RACAND Syndrome. *Intern Med* 2014;53(23):2749. doi:10.2169/internalmedicine.53.2757.
67. Anum Fayyaz, Biji T Kurien, Hal Scofield. Autoantibodies in Sjögren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016;42(3):419–34. doi:10.1016/j.rdc.2016.03.002.
68. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N, Spinazze A, Buja A, Furlan P et al. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;48:192–7.
69. Floreani A et al. Extrahepatic autoimmunity in autoimmune liver disease. *European Journal of Internal Medicine* 2019;59:1–7. doi:10.1016/j.ejim.2018.10.014.
70. Sjogren's Syndrome. *Practical Guidelines to Diagnosis and Therapy*. Eds RI Fox, CM Fox. Springer 2011 p 506.
71. Fritzler MJ, Rattner JB, Luft LM, Edworthy SM, Casiano CA, Peebles C et al. Historical perspectives on the discovery and elucidation of autoantibodies to centromere proteins (CENP) and the emerging importance of antibodies to CENP-F. *Autoimmun Rev* 2011;10:194–200.

72. Fujikura S, Davis PA, Prindiville T, Leung P, Fox RI, Gershwin ME. Sjogren's syndrome and primary biliary cirrhosis: presence of autoantibodies to purified mitochondrial 2-oxoacid dehydrogenases. *J Rheumatol* 1990;17:1453–7.
73. Gandolfo S & S. De Vita. Double anti-B cell and anti-BAFF targeting for the treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37(Suppl. 118):S199–S208.
74. Gao L, Tian X, Liu B et al. The value of antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Clin. Exper. Med.* 2008;8:9–15. doi:10.1007/s10238-008-0150-6.
75. Gelber A C, Pillemer S R, Baum B J, Wigley F M, Hummers L K, Morris S, Rosen A, Casciola-Rosen L. Distinct recognition of antibodies to centromere proteins in primary Sjogren's syndrome compared with limited scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1028–32. doi:10.1136/ard.2005.046003.
76. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology (Baltimore, MD)* 2005;42:1194–202.
77. Golding PL, Bown R, Mason AM, Taylor E. "Sicca complex" in liver disease. *Br Med J* 1970;4:340–2.
78. González-Huezo MS, Delgado-Ayala LY, Osorio-Núñez AL, Meléndez-Mercado C. Autoimmune associations in a Mexican cohort with primary biliary cholangitis *Revista de Gastroenterología de México* 2019;84(2):130–135. doi:10.1016/j.rgmx.2018.03.008.
79. Goodman ZD et al. Autoimmune cholangitis: a variant of primary biliary cirrhosis. Clinicopathologic and serologic correlations in 200 cases. *Dig Dis Sci.* 1995;40(6):1232–42. doi:10.1007/bf02065530.
80. Mary Grace, Varada, and ES Dhanesh. Digital Gangrene Associated with Anticentromere Antibodies. *Indian J Dermatol* 2014;59(2):195–6. doi: 10.4103/0019-5154.127686.
81. Gottenberg JE, Ravaud P, Puéchal X et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:249–58.
82. Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C et al. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome: results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1026–31.
83. Goules AV, Tzioufas AG. Lymphomagenesis in Sjogren's syndrome: Predictive biomarkers towards precision medicine. *Autoimmunity Reviews* 2019;18(2):137–43. doi:10.1016/j.autrev.2018.08.007.

84. Grigoriadou S et al. B-cell depletion with rituximab in the treatment of primary Sjögren's syndrome: what have we learnt? *Clin Exp Rheumatol* 2019;37(Suppl. 118):S217–S224.
85. Dhiraj Gulati & Irving Kushner & Elizabeth File & Marina Magrey. Primary Sjogren's syndrome with anticentromere antibodies — a clinically distinct subset. *Clin Rheumatol* 2010;29:789–91. doi:10.1007/s10067-009-1359-9.
86. Haacke EA, Van Der Vegt B, Meiners PM et al. Abatacept treatment of patients with primary Sjögren's syndrome results in a decrease of germinal centres in salivary gland tissue. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35:317–20.
87. Harris N. Lymphoid proliferations of the salivary glands. *Am. J. Clin. Pathol.* 1999;111(suppl.1):94–103.
88. Hashimoto A, Tejima S, Tono T et al. Predictors of survival and causes of death in Japanese patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2011;38:1931–9.
89. Hatzis GS, Fragoulis GE, Karatzaferis A, Delladetsima I, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Prevalence and longterm course of primary biliary cirrhosis in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 2008;35:2012–6.
90. Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, Liang MH, Kremers HM, Mayes MD, Merkel PA, Pillemer SR, Reveille JD, Stone JHW. National Arthritis Data, Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheumatism* 2008;58:15–25.
91. Hill CL, Nguyen NM, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population-based cohort study. *Ann. Rheum. Dis.* 2003;62:728–31.
92. Takashi Himoto et al. Diversity of humoral responses to the centromere proteins among HCV-related chronic liver disease, PBC and AIH patients. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2015;39:222–9. doi:10.1016/j.clinre.2014.08.004.
93. Horimoto et al. Sjögren's Syndrome and Sicca Symptoms in Patients with Systemic Sclerosis *J Arthritis* 2016;5:1. doi:10.4172/2167-7921.1000190.
94. Marie Hudson, Michael Mahler, Janet Pope, Daniel You, Solene Tatibouet, Russell Steele, Murray Baron, Canadian Scleroderma Research Group and Marvin Fritzler. Clinical Correlates of CENP-A and CENP-B Antibodies in a Large Cohort of Patients with Systemic Sclerosis. *The Journal of Rheumatology* 2012;39(4):787-794. doi: 10.3899/rheum.111133.
95. Invernizzi P et al. Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody positive and negative primary biliary cirrhosis. *HEPATOLOGY.* 1997;25(5):1090–5. doi:10.1002/hep.510250507.

96. Ioanidis JPA, Vassilov VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:741–747.
97. Jackson AE, Mian M, Kalpadakis C, Gerassimos A, Panglis F, Stathis A, Porbo E, Conconi A, Cortelazzo S, Gaidano G, Cuillermo AL, Johnson PW, Martelli G, Thieblemont C, McPhail ED, Copie-Bergman C, Pileri SA, Jack A, Campo E, Mazzucchelli L, Ristow K, Habermann TM, Cavalli F, Nowacowski GS, Zucca E. Extranodal Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue of the Salivary Glands: A Multicenter, International Experience of 248 Patients (IELSG 41). *The Oncologist* 2015;20:1149–53.
98. Jordan R, Odell E, Speighr P. B-cell monoclonality in salivary lymphoepithelial lesion. *Oral. Oncol. Eur. Cancer*. 1996;32B:38–44.
99. Kapsogeorgou EK, Voulgarelis M, Tzioufas AG. Predictive markers of lymphomagenesis in Sjogren's syndrome: From clinical data to molecular stratification. *Journal of Autoimmunity* 2019;104:102316. doi:10.1016/j.jaut.2019.102316.
100. Kaserer K et al. Characterization of the inflammatory infiltrate in autoimmune cholangitis. A morphological and immunohistochemical study. *Virchows Arch*. 1998;432(3):217–22. doi:10.1007/s004280050158.
101. Kasifoglu T, Bilge SY, Yildiz F, Ozen G, Pehlivan Y, Yilmaz N, Tarhan F, Yilmaz S, Kucuk A, Emmungil H, Koca SS, Cinar M, Direskeneli H, Erken E, Can G, Ozmen M, Gonullu E, Kisacik B, Aksu K, Karadog O, Kasifoglu N, Arslant D, Sahin F, Keser G, Yavuz S, Birlik M, Onat AM. Risk factors for malignancy in systemic sclerosis patients. *Clin. Rheumatol*. 2016; 35:1529–33.
102. Kassan S, Thomas T, Moutsopoulos HM et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann. Intern. Med*. 1978;89:888–92.
103. Katano K, Kawano M, Koni I, Sugai S, Muro Y. Clinical and laboratory features of anticentromere antibody positive primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2001;28(10):2238–44.
104. Kim WR et al. Does antimitochondrial antibody status affect response to treatment in patients with primary biliary cirrhosis? Outcomes of ursodeoxycholic acid therapy and liver transplantation. *Hepatology* 1997;26(1):22–6. doi:10.1002/hep.510260103.
105. Masako Kita et al. Abnormal Liver Function in Patients with Sjogren's Syndrome. *Acta Med. Nagasaki* 1996;41(3–4):31–37.
106. Kitagawa T, Shibasaki K, Toya S. Clinical significance and diagnostic usefulness of anticentromere antibody in Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2012;31(1):105–12.

107. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431–5. doi:10.1002/hep.1840010511.
108. David Launay, MD, Eric Hachulla, MD, PhD, Pierre-Yves Hatron, MD, Xavier Jais, MD, Ge´rald Simonneau, MD, and Marc Humbert, MD, PhD. Pulmonary Arterial Hypertension: A Rare Complication of Primary Sjogren Syndrome. *Medicine* 2007;86:299–315. doi:10.1097/MD.0b013e3181579781.
109. Kyung-Eun LEE, Ji-Hyoun KANG, Jeong-Won LEE, Lihui WEN, Dong-Jin PARK, Tae-Jong KIM, Yong-Wook PARK and Shin-Seok LEE. Anti-centromere antibody-positive Sjogren’s syndrome: A distinct clinical subgroup? *International Journal of Rheumatic Diseases* 2015;18:776–82.
110. Shu-Ling Lee, Gregory J Tsay, Rong-Tai Tsai. Anticentromere antibodies in subjects with no apparent connective tissue disease. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1993;52:586–9.
111. Leroy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;8(7):1573–6. [PubMed: 11469464]
112. Liberal R et al. Diagnostic and clinical significance of anti-centromere antibodies in primary biliary cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37(6):572–85. doi:10.1016/j.clinre.2013.04.005
113. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291–308.
114. Lindor et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2019;69(1):394–419. doi:10.1002/hep.30145.
115. Makinen D, Fritzler M, Davis P, Sherlock S. Anticentromere antibodies in primary biliary cirrhosis. *Arthritis Rheum* 1983;26:914–7.
116. Mang FW, Michieletti P, O'Rourke K, Cauch-Dudek K, Diamant N, Bookman A et al. Primary biliary cirrhosis, sicca complex, and dysphagia. *Dysphagia* 1997;12:167–70.
117. Marasini B, Gagetta M, Rossi V, Ferrari P. Rheumatic disorders and primary biliary cirrhosis: an appraisal of 170 Italian patients. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1046–9.
118. Mariette X, Seror R, Quartuccio L et al. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren’s syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:526–31.

119. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004;50:1270–6.
120. Mariette X. Lymphomas complicating Sjögren's syndrome and hepatitis C virus infection may share a common pathogenesis: chronic stimulation of rheumatoid factor B cells. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(11):1007–10. doi:10.1136/ard.60.11.1007.
121. Xavier Mariette et al. Primary Sjögren's Syndrome. *N Engl J Med* 2018;378:931–9. doi:10.1056/NEJMcp1702514.
122. Marx RE, Hartman KS, Rethman KV. A prospective study comparing incisional labial to incisional parotid biopsies in the detection and confirmation of sarcoidosis, Sjögren's disease, sialosis and lymphoma. *J. Rheumatol* 1988;15:4621–9.
123. Clio P, Mavragani MD and Haralampos M. Moutsopoulos, MD. Sjögren syndrome. *CMAJ*. 2014;186(15):E579–E586. doi:10.1503/cmaj.122037.
124. John McHugh N. Centromere autoantibodies. In Y Shoenfeld, & ME Gerschwin (Eds). *Autoantibodies* 2007:151–7. doi:10.1016/B978-044452763-9/50024-X.
125. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A et al. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:960–8.
126. MEINERS PM, VISSINK A, KROESE FGM et al.: Abatacept treatment reduces disease activity in early primary Sjögren's syndrome (open-label proof of concept ASAP study). *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1393-6.
127. Meiners PM, Arends S, Brouwer E, Spijkervet FKL, Vissink A, Bootsma H: Responsiveness of disease activity indices ESSPRI and ESSDAI in patients with primary Sjögren's syndrome treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1297–302.
128. Mendes LST, Wotherspoon A. Marginal Zone Lymphoma: Associated autoimmunity and autoimmune disorders. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2017;30(1–2):65–76. doi:10.1016/beh.2016.07.006.
129. Metcalf JV et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis. *The Lancet* 1996; 348(9039):1399–402. doi:10.1016/S0140-6736(96)04410-8.
130. Miyawaki S, Asanuma H, Nishiyama S, Yoshinaga Y. Clinical and serological heterogeneity in patients with anticentromere antibodies. *J Rheumatol*. 2005;32(8):1488–94.
131. Moerman RV, Arends S, Meiners PM et al. EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) is sensitive to show efficacy of rituximab treatment in a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:472–74.

132. Moroi Y, Peebles C, Fritzler MJ, et al. Autoantibody to centromere(kinetochore) in scleroderma sera. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980;77:1627–31. doi:10.1073/pnas.77.3.1627.
133. Moutsopoulos HM. Sjögren's Syndrome: Autoimmune epithelitis. *Clinical immunology and immunopathology* 1994;72(2):162–5.
134. Hideki Nakamura, Atsushi Kawakami, Tomayoshi Hayashi, Naoki Iwamoto, Akitomo Okada, Mami Tamai, Satoshi Yamasaki, Hiroaki Ida and Katsumi Eguchi. Anticentromere antibody-seropositive Sjögren's syndrome differs from conventional subgroup in clinical and pathological study. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2010;11:140.
135. Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:118–27.
136. Yasuni Nakanuma et al. Clinicopathological study of primary biliary cirrhosis negative for antimitochondrial antibodies. *Liver international* 1997;17(6):281–7. doi:10.1111/j.1600-0676.1997.tb01033.x.
137. Nocturne G, Mariette X. Sjogren's — associated lymphoma: an update on pathogenesis and management. BJH Review. John Wiley & Sons Ltd. *British Journal Haematology* 2015;168(3):317–27. doi:10.1111/bjh.13192.
138. Notarstefano C, Croia C, Pontarini E, Lucchesi D, Sutcliffe N, Tappuni A, Donati V, Pitzalis C, Baldini C, Bombardieri M. A clinical and histopathological analysis of the anti-centromere antibody positive subset of primary Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2018;112(3):145–9.
139. Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK, Sorensen HT. Systemic sclerosis and risk of cancer: nationwide population-based cohort studies. *Arthritis Rheum*. 2010;163:800–6.
140. Palshina S et al. Association of autoimmune hepatobiliary diseases with rheumatic disorders. URL: <https://livertree.easl.eu/easl/2015/london/108718/svetlana.palshina.association.of.autoimmune.hepatobiliary.diseases.with.html?f=listing%3D4%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D2%2Aspeaker%3D379672>.
141. Papageorgiou A, Ziogas DC, Mavragani CR, Zintaras E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM, Voulgarelis M. Predicting the outcome of Sjogren's syndrome-associated nonHodgkin's lymphoma patients. *PLoS ONE* 2015;10(2):e0116189. doi:10.1371/journal.pone.0116189.
142. Pijpen J, Van Imhoff GW, Spijkervet FKL et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2740–50.
143. Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OF. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population-based cohort. *Gut* 2004;53:865–870.

144. Quenean PE, Helg C, Brunder MA, Frossard JL, Spahr L, Grardet C, Armenian B. Diagnostic of a Gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma by Endoscopic Ultrasonography-guided Biopsies in a Patient with a Parotid Gland Localzation. *Scand. J. Gastroenterol.* 2002;37:493–6.
145. Ramos-Casals M et al. Atypical Autoantibodies in Patients with Primary Sjögren Syndrome: Clinical Characteristics and Follow-Up of 82 Cases. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:312–21. doi:10.1016/j.semarthrit.2005.12.004.
146. Ramos-Casals M et al. Characterization and differentiation of autoimmune versus viral liver involvement in patients with Sjogren’s syndrome. *J Rheumatol* 2006;33:1593–9.
147. Ramos-Casals M et al. Liver disease in primary Sjogren’s syndrome. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2013;1:94–102. doi:10.14218/JCTH.2013.0001.
148. Reksten TR, Jonsson MV. Sjogren's syndrome an update on epidemiology and current insights on pathophysiology. *Oral Maxillofacial Surgery Clin North Am* 2014;26(1):1–12. doi:10.1016/j.coms.2013.09.002.
149. Reveille JD, Solomon DH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum* 2003;49:399–412.
150. Rigamonti C, Bogdanos DP, Mytilinaiou MG, Smyk DS, Rigopoulou EI, Burroughs AK. Primary biliary cirrhosis asso- ciated with systemic sclerosis: diagnostic and clinical challenges. *Int J Rheumatol* 2011;2011:976427.
151. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyren O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer* 1995;76:910–4.
152. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Linet MS, Persson I. Scleroderma and malignancy: an epidemiological study. *Ann. Rheum. Dis.* 1993;52:531–3.
153. Routsias JG, Goulos JD, Charalampakis G, Tzima S, Papageorgiou A, Voulgarelis M. Malignant lymphoma in primary Sjogren’s syndrome: An update on the pathogenesis and treatment. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2013;43:178–86.
154. Salliot C, Gottenberg JE, Bengoufa D, Desmoulins F, Miceli-Richard C, Mariette X. Anticentromere antibodies identify patients with Sjögren's syndrome and autoimmune overlap syndrome. *J Rheumatol* 2007;34(11):2253–8.
155. Salliot C, Mouthon L, Ardizzone M, Sibilias J, Guillevin L et al. Sjogren’s syndrome is associated with and not secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:321–6.
156. Sankar V, Brennan MT, Kok MR et al. Etanercept in Sjögren’s syndrome: a twelveweek randomized, double-blind, placebocontrolled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:2240–5.

157. Selmi C et al. Primary biliary cirrhosis and Sjogren's syndrome: Autoimmune epithelitis. *Autoimmun* 2012;39(1–2):34–42. doi:10.1016/j.jaut.2011.11.005.
158. Skopouli FN, Barbatis C, Moutsopoulos HM. Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol*. 1994;33(8):745–8. doi:10.1093/rheumatology/33.8.745.
159. Carlo Selmi, M Eric Gershwin. Chronic Autoimmune Epithelitis in Sjogren's Syndrome and Primary Biliary Cholangitis: A Comprehensive Review. *Rheumatol Ther* 2017;4:263–79. doi:10.1007/s40744-017-0074-2.
160. Long Shen, Lakshmanan Suresh. Autoantibodies, detection methods and panels for diagnosis of Sjögren's syndrome. *Clinical Immunology* 2017;182:24–9. doi:10.1016/j.clim.2017.03.017.
161. Caroline H Shiboski, Stephen C Shiboski, Raphael `le Seror, Lindsey A Criswell, Marc Labetoulle, Thomas M Lietman, Astrid Rasmussen, Hal Scofield, Claudio Vitali, Simon J Bowman, Xavier Mariette and the International Sjogren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheumatology* 2017;69(1):35–45. doi:10.1002/art.39859.
162. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, Schiødt M, Umehara H, Vivino F, Zhao Y, Dong Y, Greenspan D, Heidenreich AM, Helin P, Kirkham B, Kitagawa K, Larkin G, Li M, Lietman T, Lindegaard J, McNamara N, Sack K, Shirlaw P, Sugai S, Vollenweider C, Witcher J, Wu A, Zhang S, Zhang W, Greenspan JS and Daniels TE. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the SICCA Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(4):475–87. doi:10.1002/acr.21591.
163. Shreudar M, Brand M, Hebeda KM, Groenen PJTA, Krieken JH, Scheijen P. Novel developments in the pathogenesis and diagnosis of extranodal marginal zone lymphoma. *J. Hematopathol* 2017;10:91–107. doi:10.1007/s12308-017-0302-2.
164. Smedby KE, Vajdic K, Falster CM, Engels M, Martinez-Maza EA, Turner O, Hjalgrim J, Vineis H, Seniori Kostantini P, Bzacci A, Holly PM, Willet EA, Spinelli E, La Veechia JJ, Zheng C, Becker T, De Sanjose n, Chin S, Daemaso BC, Cocco L, Maynadie P, Foretova M, Staines L, Brennan A, Davis P, Severson S, Cerhan R, Breen JR, Birman EC, Grulich B, AE & Cozen W. Autoimmune disorders and risk of nonHodgkin lymphoma sybtypes a pooled analysis within the Interlymph Consortium. *Blood* 2008;111(8):4029–38.
165. Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant Lymphomas in Autoimmunity and Inflammation: A Review of Risks, Risk Factors, and Lymphoma Characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(11):2069–77.

166. St Clair EW, Levesque MC, Prak ETL et al. Rituximab therapy for primary Sjögren's syndrome: an open-label clinical trial and mechanistic analysis. *Arthritis Rheum* 2013;65:1097–106.
167. Ana-Luisa Stefanski et al. The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. *Deutsches Ärzteblatt International. Dtsch Arztebl Int* 2017;114:354–61.
168. Suzuki Y, Fujii H, Nomura H, Mizushima I, Yamada K, Yamagishi M, Kawano M. Impact of double positive for anti-centromere and anti-SSA/Ro antibodies on clinicopathological characteristics of primary Sjögren's syndrome: a retrospective cohort study. *Modern Rheumatology* 2017;1–7. doi:10.1080/14397596.2017.1418164.
169. Swaminathan S, Goldblatt F, Dugar M, Gordon TP, Roberts-Thomson PJ. Prevalence of sicca symptoms in a South Australian cohort with systemic sclerosis. *Intern Med J* 2008;38:897–903.
170. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Eds. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe TS, Pieri SA, Stein H, Thiele J. Revised 4th ed. IARC: Lyon 2017 p 523.
171. Takehara K, Soma Y, Igarashi A, Kikuchi K, Tamaki T, Ishibashi Y. Longitudinal Study of Patients with Anticentromere Antibody. *Dermatologie* 1990;181:202–6.
172. Sjögren's Syndrome. Clinical and Immunological Aspects. Eds. N Talal, HM Moutsopoulos, SS Kassan. Springer-Verlag 1987 p 299.
173. Noriyo Tanaka, Yoshinao Muro, Yasunori Suzuki, Susumu Nishiyama, Kunio Takada, Masahiro Sekiguchi, Naoaki Hashimoto, Koichiro Ohmura, Kumiko Shimoyama, Ichiro Saito, Mitsuhiro Kawano & Masashi Akiyama (2016): Anticentromere antibody-positive primary Sjögren's syndrome: Epitope analysis of a subset of anticentromere antibody-positive patients/ *Modern Rheumatology* 2017;27(1):115–21/ doi:10.1080/14397595.2016.1176327/
174. Tektonidou M, Kaskani E, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Microvascular abnormalities in Sjögren's syndrome: nailfold capillaroscopy. *Rheumatology* 1999;38(9):826–30. doi:10.1093/rheumatology/38.9.826/
175. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R, Brokstad K, Jonsson R, Jonsson MV. Lymphoid organization in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's Syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011;70:1363–8.
176. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ, Sjögren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 1998;37:1069–76.

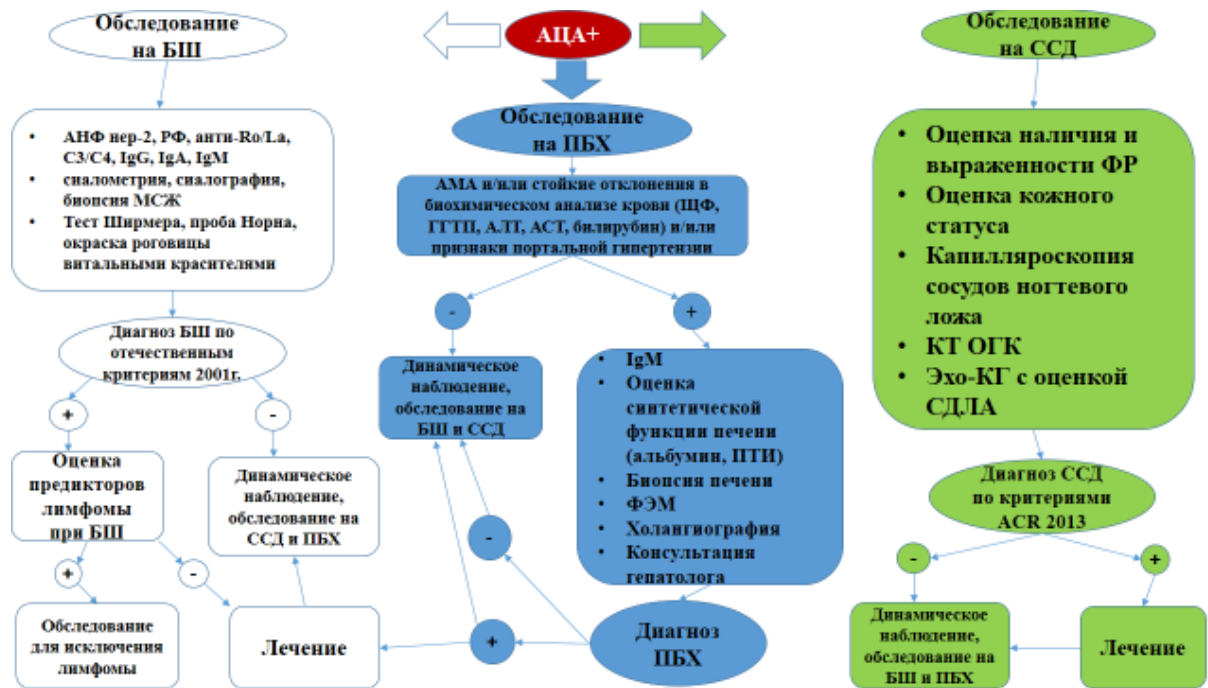
177. Tinazzi E., Patuzzo G., Lunardi C. Autoantigens and Autoantibodies in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. *Sjögren's Syndrome* 2016;141–56. doi:10.1016/B978-0-12-803604-4.00009-5.
178. Tojo J, Ohira H, Suzuki T, Takeda I, Shoji I, Kojima T, et al. Clinicolaboratory characteristics of patients with primary biliary cirrhosis associated with CREST symptoms. *Hepatol Res* 2002;22:187–95.
179. Tsianos EV, Hoofnagle JH, Fox PC, Alspaugh M, Jones EA, Schafer DF et al. Sjogren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, MD)* 1990;11:730–4.
180. Tsukamoto M, Suzuki K, Seta N, Takeuchi T. Distinct Clinical and Immunological Features of Anti-Centromere Antibody Positive Primary Sjogren's Syndrome: A single Center Cross-Sectional Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69: <https://acrabstracts.org/abstract/distinct-clinical-and-immunological-features-of-anti-centromere-antibody-positive-primary-sjogrens-syndrome-a-single-center-cross-sectional-cohort-study/>
181. Tsuneyama K, van de Water J, Yamazaki K et al. Primary biliary cirrhosis and epithelitis: evidence of abnormal salivary gland immunohistochemistry. *Autoimmunity* 1997;26:23–31.
182. Tyndal AJ, Bannert B, Yonk M, Airo P, Corri F, Carreira PE et al. Causes and risk factors death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann. Rheum. Dis.* 2010;69:1809–15.
183. Uddenfeldt P, Danielsson A, Forssell A, Holm M, Ostberg Y. Features of Sjogren's syndrome in patients with primary biliary cirrhosis. *J Intern Med* 1991;230:443–8.
184. Frank van den Hoogen et. al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65(11):2737–47. doi:10.1002/art.38098.
185. Villalta D, Imbustaro T, Di Giovanni S, et al. Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2012;12(2):114–20. doi:10.1016/j.autrev.2012.07.005.
186. Vivino F et al. Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clinical Immunology* 2019;203:81–121. doi:10.1016/j.clim.2019.04.009.
187. Vlachoyiannopoulos PG, Drosos AA, Wiik A and Moutsopoulos HM. Patients with anticenromere antibodies, clinical features, diagnoses and evolution. *British Journal of Rheumatology* 1993;32:297–301.

188. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM et al. Malignant lymphoma in primary Sjogren's syndrome: a multicenter retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjogren's Syndrome. *Arthritis Rheum* 1999;42:1765–72.
189. Wang L, Zhang FC, Chen H, Zhang X, Xu D, Li YZ et al. Connective tissue diseases in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. *World J Gastroenterol* 2013;19:5131–7.
190. Webb J, Whaley K, MacSween RNM, Nuki G, Dick WC, Buchanan WW. Liver disease in rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome: prospective study using biochemical and serological markers of hepatic dysfunction. *Ann. Rheum. Dis.* 1975;34:70.
191. Whaley K, Goudie RB, Williamson J, Nuki G, Dick WC, Buchanan WW. Liver disease in Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Lancet* 1970;1:861.
192. Yang WH, Yu JH, Nakajima A, Neuberger D, Lindor K, Bloch DB. Do antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis patients identify increased risk for liver failure? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(12):1116–22. doi:10.1016/s1542-3565(04)00465-3.
193. Yan SM, Zeng XF, Zhao Y, Dong Y. A clinical analysis of primary Sjögren's syndrome with anticentromere antibodies. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2008;47(4):296–9.
194. Zeineldine N, Khroury LE, Mosak J. Systemic sclerosis and malignancy: a review current date. *Journal of Clinical Medicine Research* 2016;8:625–32.
195. Zheng B, Vincent C, Fritzler MJ, Senecal JL, Koenig M, Joyal F. Prevalence of systemic sclerosis in primary biliary cholangitis using the new ACR/EULAR classification criteria. *J Rheumatol* 2017;44:33–9.
196. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The Risk of Lymphoma Development in Autoimmune Diseases. A Meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2005;14:2337–44.
197. Zucca E, Bertoni F. The spectrum of MALT lymphoma at different sites: biological and therapeutic relevance. *Blood* 2016;127(17):2082–92.
198. Zurgil N, Bakimer R, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, Youinou P, Isenberg DA et al. Antimitochondrial (pyruvate dehydrogenase) autoantibodies in autoimmune rheumatic diseases. *J Clin Immunol* 1992;12:201–9.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Алгоритм дифференциальной диагностики при серопозитивности пациента по антицентромерным антителам



Сокращения: АЦА — антицентромерные антитела, БШ — болезнь Шёгрена, ПБХ — первичный билиарный холангит, ССД — системная склеродермия, ANF нер-2 — антинуклеарный фактор на клетках линии нер-2 человека, РФ — ревматоидный фактор, МСЖ — малые слюнные железы, ЩФ — щелочная фосфатаза, ГГТП — гаммаглутамилтранспептидаза, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АМА — антимитохондриальные антитела, ПТИ — протромбиновый индекс, ФЭМ — фиброэластометрия, ФР — феномен Рейно, КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, Эхо-КГ — эхокардиография, СДЛА — систолическое давление лёгочной артерии, ACR 2013 — критерии системной склеродермии Американской коллегии ревматологов 2013 г.

Классификационные критерии системной склеродермии ACR/EULAR 2013 г.

Признак	Вариант признака	Баллы
Проксимальная склеродерма: симметричное уплотнение и утолщение (индурация) кожи обеих рук выше ПЯФС	—	9
Уплотнение и утолщение кожи пальцев	Склередема	2
	Пальцы дистальнее ПЯФС	4
Дигитальная ишемия	Язвочки	2
	Рубчики	3
Телеангиэктазии	—	2
Капилляроскопические изменения	—	2
ЛАГ и/или ИПЛ	—	2
Феномен Рейно	—	3
Склеродермические аутоантитела (антиScl-70, АЦА, к РНК-полимеразе III)	—	3

Пояснения: ПЯФС — пястно-фаланговые суставы; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ИПЛ — интерстициальное поражение лёгких; АЦА — антицентромерные антитела; диагноз ССД считается достоверным, если суммарная оценка признаков равна или превышает 9 баллов.

Отечественные критерии болезни Шёгрена 2001 г.

Критерий	Описание
Сухой кератоконъюнктивит	1. Снижение слезоотделения по стимулированному тесту Ширмера менее 10 мм за 5 мин. 2. Окрашивание эпителия роговицы / конъюнктивы флюоресцеином 3. Снижение времени разрыва прекорнеальной слезной пленки < 10 сек
Паренхиматозный сиалоаденит	1. Стимулированная сиалометрия < 2,5 мл за 5 мин. 2. Обнаружение полостей > 1 мм по данным сиалографии 3. Очагово-диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация в биоптатах МСЖ (≥ 2 фокусов в 4 мм ²)
Лабораторные признаки АЗ	1. АНФ+ 2. АНФ+РФ 3. антиRo/SS-A и/или антиLa/SS-B

Пояснения: фокус — скопление не менее 50 лимфоидных клеток, инфильтрирующих протоки в 4 мм² поверхности слюнной железы; АЗ — аутоиммунное заболевание; АНФ — антинуклеарный фактор; РФ — ревматоидный фактор; диагноз определенной БШ может быть поставлен при наличии одного из первых двух критериев (1, 2) и не менее одного признака из 3 критерия при исключении СКВ, ССД, РА и аутоиммунных гепатобилиарных заболеваний, диагноз СШ может быть поставлен при наличии четко верифицированного аутоиммунного заболевания и одного из первых двух критериев.

Классификационные критерии БШ ACR 2012

№	Критерий
1.	антиRo/SS-A и / или антиLa/SS-B или РФ+АНФ ($\geq 1/320$)
2.	Сухой кератоконъюнктивит (≥ 3 баллов по шкале окраски глазного эпителия флюоресцеином и лиссаминовым зеленым)
3.	Очаговый лимфоцитарный сиалоаденит (≥ 1 фокуса в 4 мм^2) по данным биопсии малой слюнной железы

Пояснения: РФ — ревматоидный фактор; АНФ — антинуклеарный фактор; диагноз может быть установлен при соответствии двум из трёх указанных критериев при исключении облучения головы и шеи, инфицирования вирусом гепатита С, ВИЧ-инфекции, саркоидоза, амилоидоза, IgG4-связанного заболевания, РА, СКВ, ССД и других аутоиммунных заболеваний.

Классификационные критерии БШ ACR/EULAR 2016

Критерий	Баллы
Очаговый лимфоцитарный сиалоаденит (≥ 1 фокуса в 4 мм^2) по данным биопсии малой слюнной железы	3
антиRo/SS-A-позитивность	3
≥ 5 баллов по шкале окраски глазного эпителия флюоресцеином и лиссаминовым зеленым	1
Тест Ширмера ≤ 5 мм за 5 мин.	1
Нестимулированная сиалометрия $\leq 0,1$ мл/мин.	1

Пояснения: данным классификационным критериям подлежат только пациенты, положительно ответившие на вопросы из специфического опросника, посвященного симптомам сухости рта и глаз, и не имеющие критериев исключения (облучение головы и шеи в анамнезе, активная инфекция гепатита С, ВИЧ, саркоидоз, амилоидоз, реакция «трансплантат против хозяина», IgG4-связанное заболевание); диагноз БШ может быть установлен при наборе 4 баллов.