

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой

Д.м.н., профессор, Лиля А. М.



02 2021 г.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Федерального Государственного Бюджетного Научного Учреждения  
«Научно-исследовательского института ревматологии им. В. А. Насоновой»  
по первичной экспертизе диссертации

Диссертация «Клинические и лабораторные особенности болезни Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами» выполнена в лаборатории интенсивных методов терапии Федерального Государственного Бюджетного Научного Учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А).

В период подготовки диссертации с 2017 г. по настоящее время работает врачом-ревматологом консультативно-диагностического центра. С 2020 года зачислен на должность младшего научного сотрудника лаборатории интенсивных методов терапии ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

В 2015 г. окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «лечебное дело».

В 2020 г. выдан диплом об окончании аспирантуры, освоил программу подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению 31.06.01 Клиническая медицина, присвоена квалификация «Исследователь. Преподаватель исследователь». Справка о сдаче кандидатских экзаменов

выдана 15.05.2019 г. №270 ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

Научный руководитель: Васильев Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, врач-ревматолог ООО «РЕВМОЦЕНТР» (107140, г. Москва, ул. Нижняя Красносельская, д. 4).

**По итогам обсуждения принято следующее заключение:**

Диссертационная работа Чальцева Богдана Дмитриевича «Клинические и лабораторные особенности болезни Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами» выполнена по специальности «ревматология» и входила в план научно-исследовательской работы ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой по прикладной научной теме «Инновационные технологии диагностики и лечения системных заболеваний соединительной ткани» (номер государственной регистрации АААА-А20-120040190012-4, УДК 616.72-002.77).

Основные положения и выводы диссертации основаны на материалах первичной документации и полностью им соответствуют.

Работа посвящена изучению клинико-иммунологических особенностей пациентов с болезнью Шёгрена (БШ), позитивных по антицентромерным антителам (АЦА). В исследование включена большая группа - 195 пациентов, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 1998 по 2019 год. Пациенты были разделены на 4 группы сравнения: 1) БШ с АЦА, 2) БШ+системная склеродермия (ССД) с АЦА, 3) ССД с АЦА, 4) БШ без АЦА. В ходе исследования производилось попарное сравнение клинических и лабораторных параметров в вышеуказанных группах. Исследование проводилось в условиях реальной клинической практики. В ходе исследования проведено детальное изучение анамнеза и медицинской документации пациентов. Все больные прошли стандартное физикальное обследование, включающее детальную оценку проявлений БШ и ССД. Оценивалась форма и течение заболевания, проводилась характеристика железистых и внежелезистых проявлений заболевания. Лабораторные исследования включали общеклинический анализ крови, биохимическое исследование

крови, электрофорез белков, коагулограмма и общий анализ мочи. Определение АНФ проводилось в непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстрата HEp-2 клеток человека с помощью коммерческого набора реактивов Immco (США), а также с помощью коммерческих наборов реактивов определялись следующие аутоантитела – АЦА, АМА, антитела к SS-A/Ro, SS-B/La, РНП. 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 цитофлуориметрии на анализаторе Cytomics FC 500 (Beckman Coulter, США), с помощью коммерческого набора реагентов фирмы Beckman Coulter, США. Стоматологическое и офтальмологическое обследование для диагностики проявлений БШ осуществлялось дипломированными специалистами на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Инструментальные исследования включали рентгенографию и компьютерную томографию грудной клетки, электрокардиографическое, эхокардиографическое и ультразвуковое исследование внутренних органов и слюнных желёз. Для диагностики лимфопролиферативных заболеваний у пациентов с подозрением на таковые осуществлялась биопсия слюнных желез и/или л/у с последующим полным морфологическим исследованием биоптатов на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России и ФГБУ ГНЦ Минздрава России. Диагностика поражений печени осуществлялась на основании оценки общего и биохимического анализа крови, коагулограммы, определения антимитохондриальных антител, а также морфологического исследования биоптатов печени, которая проводилась в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). 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 ( $\delta$ ), 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:  $\chi^2$ -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 ( $p < 0,05$ ).

На первом этапе исследования производилась сравнительная оценка проявлений в группах АЦА-положительных пациентов с БШ и/или ССД (группы 1, 2 и 3). При сравнительном анализе лабораторных отклонений значимых различий, позволяющих осуществлять дифференциальную диагностику у АЦА-положительных пациентов, 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. При этом характерные для классической БШ лейкопения, РФ, анти-Ro-антитела, анти-La-антитела, повышение СОЭ, гипергаммаглобулинемия, повышение уровня IgG/IgA, криоглобулинемия выявлены у меньшинства пациентов. Только на основании полноценного стоматологического и офтальмологического обследования можно было исключить или подтвердить БШ у АЦА-положительных пациентов. Во всех трёх группах с одинаковой частотой встречался первичный билиарный холангит.

На втором этапе исследования произведено сравнение клинико-лабораторных проявлений у пациентов с АЦА-положительной и АЦА-негативной БШ (1 и 4 группы). Было выявлено, что 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. 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 серонегативны как по анти-Ro/La-аутоантителам, так и по РФ. Напротив, в группе АЦА-позитивных пациентов обнаружена достоверно более высокая частота АМА и повышенных уровней IgM. При сравнительном анализе железистых проявлений было обращено внимание на более низкую частоту рецидивирующих паротитов в группе БШ-АЦА+. Разницы по частоте и выраженности поражения слюнных желез и глаз в исследуемых группах не выявлено. Лимфомы слюнных желез в двух группах выявлялись с одинаковой частотой. При сравнении внежелезистых проявлений в группе АЦА-позитивных пациентов более часто встречался ПБХ, при этом поражение периферической нервной системы, ИПЛ, гипергаммаглобулинемическая пурпура, артралгии и АИГ встречались значительно реже. В дальнейшем производилась оценка признаков и течения аутоиммунных поражений печени в группе АЦА-позитивных пациентов (1 группа). Признаки аутоиммунного поражения печени были выявлены у 23% пациентов, в большинстве случаев они характеризовались развитием первичного билиарного холангита, реже аутоиммунного гепатита. Поражение печени у большинства пациентов имело медленно прогрессирующее бессимптомное течение и редко приводило к развитию цирроза (15%).

На следующем этапе исследования осуществлялась оценка лимфопролиферативных заболеваний у пациентов с БШ (1,2 и 4 группы), у пациентов с изолированной ССД признаков лимфом не было. В настоящем исследовании лимфомы диагностированы у 20 АЦА-позитивных пациентов: у 18,3 % из группы БШ и у 13,5 % из группы БШ+ССД. Различий по частоте лимфом между 1, 2 и 4 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. Произведено сравнение проявлений у пациентов с лимфомами и без них. У пациентов с БШ и лимфомами достоверно чаще выявлялось стойкое увеличение слюнных желез, снижение уровня С4-компонента комплемента и CD19+клеток в периферической крови, лимфоидная инфильтрация малых слюнных желез  $\geq 4$  фокусов, а также тяжёлая 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. Течение позитивной по АЦА БШ до постановки диагноза лимфомы характеризовалось постепенным прогрессированием стоматологических проявлений с развитием поздних стадий паренхиматозного паротита, тяжёлой ксеростомии и массивного увеличения слюнных желёз и минимальным количеством системных проявлений заболевания. У всех пациентов имелись лимфомы MALT-типа, наблюдались локализованный характер поражения больших слюнных желёз без признаков диссеминации в другие, отсутствие симптомов В-клеточной интоксикации и минимальные лабораторные сдвиги, трансформация в

агрессивную крупноклеточную лимфому диагностирована в двух случаях.

### **Конкретное участие автора в получении научных результатов**

Автором был проведен анализ литературных данных, посвященных проблеме изучения клинических и лабораторных особенностей пациентов с болезнью Шёгрена, высокопозитивных по антицентромерным антителами, критериям диагностики болезни и синдрома Шегрена. Была сформулирована цель исследования, определены задачи для проведения научной работы, разработан план исследования. Автор осуществлял набор, клинический осмотр и динамическое наблюдение пациентов с оценкой различных клинических и лабораторных параметров. Им была разработана специальная электронная база для хранения и математической обработки данных, проведен статистический анализ, включавший различные статистические методы обработки материала. Полученные данные были обобщены, проанализированы, обсуждены и сопоставлены с данными других авторов. Сформулированы выводы и практические рекомендации, которые были внедрены в практику. Результаты исследования отражены в публикациях, в которых личный вклад автора составляет не менее 85%.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в России приведена подробная клинико-лабораторная характеристика пациентов с БШ и АЦА, выявлены особенности, позволяющие выделить данную форму как самостоятельный субтип заболевания. Впервые дана подробная клинико-лабораторная морфологическая характеристика лимфопролиферативных заболеваний при БШ с АЦА, выявлены предикторы их развития в данной группе больных, представлена сравнительная характеристика лимфом при АЦА-позитивной и «классической» БШ. Впервые описана трансформация MALT-лимфомы желудка в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому у пациентки с БШ и АЦА при длительном течении заболевания. Впервые показано процентное и абсолютное снижение количества CD19+В-лимфоцитов в периферической крови, что может являться предиктором развития MALT-лимфом при болезни и синдроме

Шёгрена.

### **Практическая значимость исследования**

Данные работы позволяют улучшить диагностику АЦА-позитивной болезни Шегрена, выработать подходы к лечению данного субтипа заболевания, профилактировать на более ранних стадиях осложнения, связанные с лимфопрлиферацией, для предупреждения трансформации индолентных лимфом в высокоагрессивные. Описанный спектр поражения печени позволит правильно оценивать различные варианты поражения гепато-билиарной системы при БШ с АЦА и назначить оптимальную терапию.

### **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 работы**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международных научных конференциях (EULAR 2017, 2019, 2020, 2021, 14th International Sjogren's Symposium, 2018, Всероссийском съезде ревматологов 2020 и 2021 гг., Конгрессе лабораторной медицины в 2017 году).

### **Степень достоверности результатов проведенного исследования**

Степень достоверности результатов проведенных исследований определяется количеством клинических наблюдений с использованием современных методов исследования. Полученные данные обработаны с помощью статистической программы Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA) с использованием стандартных методов описательной статистики, по результатам чего была подтверждена достоверность данных. Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, аргументированы и логически обоснованы результатами клинических и инструментальных исследований.



### **Полнота изложения материалов диссертации в публикациях**

По теме диссертации опубликовано 12 работ: из них 5 оригинальных статей, один литературный обзор, одно описание клинического случая в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований, пять тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

### **Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России**

1. Болезнь Шёгрена, ассоциированная с антицентромерными антителами / *Б.Д. Чальцев* // Научно-практическая ревматология. — 2018. — № 2. — С. 235-238.
2. Клинические и лабораторные особенности болезни Шёгрена с антицентромерными антителами / *Б.Д. Чальцев, В.И. Васильев, С.Г. Пальшина, А.В. Торгашина, Е.В. Сокол, Ю.И. Хван, Т.Н. Сафонова, Е.Б. Родионова, И.В. Гайдук, Л.Л. Бороздкин* // Научно-практическая ревматология. — 2019. — № 4. — С. 431-439.
3. Характеристика клинических, лабораторных и иммунологических проявлений у пациентов с болезнью Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами / *Б.Д. Чальцев, В.И. Васильев, С.Г. Пальшина, А.В. Торгашина, Е.В. Сокол, Ю.И. Хван, Е.Б. Родионова, Т.Н. Сафонова, С.В. Лапин, О.Ю. Ткаченко, А.В. Мазинг* // Современная ревматология. — 2020. — № 4. — С. 50-59.
4. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных особенностей болезни Шёгрена с антицентромерными антителами и «классического» субтипа заболевания / *Б.Д. Чальцев, В.И. Васильев, С.Г. Пальшина, А.В. Торгашина, Е.В. Сокол, Ю.И. Хван, Е.Б. Родионова, Т.Н. Сафонова* // Научно-практическая ревматология. — 2021. — № 2. — С. 158-163.
5. Аутоиммунные поражения печени у пациентов с болезнью Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами / *Б.Д. Чальцев, В.И.*

Васильев, С.Г. Пальшина, А.В. Торгашина, Е.В. Сокол, Ю.И. Хван, Е.Б. Родионова, Т.Н. Сафонова, Т.П. Некрасова // Современная ревматология. — 2021. — № 3. — С. 27–34.

6. Взаимосвязь болезни Шегрена, системной склеродермии и злокачественных онкогематологических заболеваний / В.И. Васильев, Б.Д. Чальцев, В.Р. Городецкий, С.Г. Пальшина, Н.С. Шорникова, Л.П. Ананьева, И.В. Гайдук, Н.В. Кокосадзе, Н.А. Пробатова, А.И. Павловская, Е.Б. Родионова, Т.Н. Сафонова, А.А. Балабина // Терапевтический архив. — 2020. — № 12. — С. 126-136.
7. Трансформированный вариант развития диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы желудка у пациентки с сочетанием болезни Шёгрена и лимитированной формы системной склеродермии. Описание случая и обзор литературы / В.И. Васильев, В.Р. Городецкий, Б.Д. Чальцев, Н.А. Пробатова, Н.С. Шорникова, Н.В. Кокосадзе, А.И. Павловская, Е.А. Борисенко, И.В. Гайдук // Научно-практическая ревматология. — 2019. — Online-first.

#### Другие публикации

8. Anti-centromere positive primary Sjogren's syndrome – challenge to classification criteria / S. Palshina, V. Vasiliev, E. Sokol, B. Chaltsev, E. Rodionova, T. Safonova // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2017. — Vol. 76. — Suppl. 2. — P. 1237.
9. Clinical and laboratory features of primary Sjogren's syndrome associated with anticentromere antibodies / B. Chaltsev, V. Vasiliev, S. Palshina, E. Sokol, E. Rodionova, T. Safonova // Clinical and Experimental Rheumatology. — 2018. — Vol.36. — N°3. — Suppl.112. — P. 74.
10. Clinical and laboratory features of primary Sjogren's syndrome associated with anticentromere antibodies / J. Khvan, B. Chalcev, V. Vasiliev // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2019. — Vol. 78. — Suppl. 2. — P. 412.
11. Lymphomas in anticentromere antibody positive primary Sjogren's syndrome / B. Chaltsev, V. Vasiliev, S. Palshina // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2020.

— Vol. 79. — Suppl. 1. — P. 356-357.

12. Autoimmune liver disease in anticentromere antibody positive primary Sjogren's syndrome / B. Chalcev, A. Torgashina, E. Sokol // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2021. — Vol. 80. — Suppl. 1. — P. 608.

### **Заключение**

Диссертация Чальцева Богдана Дмитриевича «Клинические и лабораторные особенности болезни Шегрена, ассоциированной с антицентромерными антителами» является законченным научно-исследовательским трудом и представляет большую ценность для ревматологии.

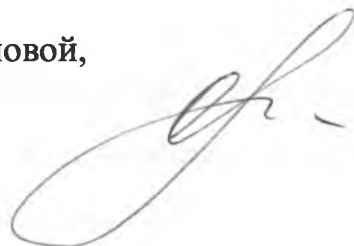
По актуальности темы, объему проведенных исследований, новизне и научно-практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации (Постановление правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Диссертация может быть представлена к защите на Специализированном Ученом Совете по специальности 14.01.22 - «ревматология» после исправления замечаний рецензентов и членов Ученого Совета.

Заключение принято на Ученом Совете ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Присутствовали 51 сотрудник института, из них 27 членов Ученого Совета. Результаты голосования: «за» - 27 человек, «против» - 0, «воздержалось» - 0. Протокол № 18 от «8» декабря 2020 г.

Ученый секретарь

ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой,

к.м.н.



О.А. Никитинская