

На правах рукописи

Чальцев
Богдан Дмитриевич

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

Специальность 3.1.27 — Ревматология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва — 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой».

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Васильев Владимир Иванович

Официальные оппоненты: **Моисеев Сергей Валентинович,**
доктор медицинских наук, профессор
заведующий кафедрой внутренних,
профессиональных болезней и ревма-
тологии ФГАОУ ВО Первый Мос-
ковский государственный медицин-
ский университет имени И.М. Сече-
нова» Минздрава России (Сече-
новский Университет)
Маслянский Алексей Леонидович,
доктор медицинских наук, заведую-
щий лабораторией ревматологии
и иммунопатологии ФГБУ «Нацио-
нальный медицинский исследова-
тельский центр имени В.А. Алмазова»
Минздрава России

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский универ-
ситет имени Н. И. Пирогова Минздрава России

Защита состоится 26 ноября 2021 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 24.1.182.01, созданного на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой», по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» и на сайте www.rheumatolog.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2021 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук

И. С. Дыдыкина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность исследования. Болезнь Шёгрена (БШ) — хроническое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся образованием широкого спектра различных аутоантител, характеризующееся прогрессирующей лимфоплазмоцитарной инфильтрацией секретирующих эпителиальных желёз и повышенным риском лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) [Васильев, 2007]. Полагают, что визитной карточкой БШ являются анти-Ro/La-антитела [Fayyaz, 2016], однако описаны субтипы БШ, при которых данные аутоантитела могут отсутствовать [Baer, 2016; Nakamura, 2010; Tinazzi, 2016], 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 [Vlachoyiannopoulos, 1993] и по различным данным встречаются в 3–27 % случаев заболевания [Baer, 2016], в настоящее время АЦА-положительным пациентам зачастую не проводится обследование для исключения болезни/синдрома Шёгрена ввиду того, что АЦА рассматриваются как высокоспецифичный маркер лимитированной формы системной склеродермии (ССД) [Ананьева, 2016; Villalta, 2012].

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-положительных пациентов представляются крайне актуальными.

Степень разработанности темы. Следует отметить, что до настоящего времени отсутствуют полноценные подходы к дифференциальной диагностике АЦА-позитивных пациентов, а также данные по характеристике лимфопролиферативных заболеваний и аутоиммунных поражений печени при БШ, ассоциированной с АЦА.

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

Задачи исследования:

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 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+B-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.

Теоретическая и практическая значимость работы. 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 лимфопролиферации 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.

Методология и методы исследования. В исследование включено 195 пациентов с АЦА-позитивной БШ. Настоящая работа выполнена в четыре этапа. На первом этапе изучались АЦА-позитивные пациенты, производилась сравнительная оценка параметров в 3 группах больных: АЦА-позитивные пациенты с БШ, АЦА-позитивные пациенты с ССД, АЦА-позитивные пациенты с сочетанием БШ и ССД. На втором этапе производилось сравнение параметров при АЦА-позитивной и классической БШ. На третьем и четвертом этапах осуществлялась характеристика лимфопролиферативных заболеваний и аутоиммунных поражений печени у пациентов с АЦА-ассоциированной БШ соответственно.

Всем пациентам проводилось клинико-инструментальное обследование. Обработка статистических данных включала описательные и сравнительные методы.

Положения, выносимые на защиту:

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 [Shiboski, 2012] и ACR/EULAR 2016 [Shiboski, 2017].

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 медленно прогрессирующим 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.

Степень достоверности и 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 2019, 2020 и 2021 гг., Конгрессе лабораторной медицины в 2017 году).

Первичная экспертиза диссертации проведена на ученом совете Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой) — протокол заседания от 8 декабря 2020 г. № 18.

Внедрение результатов исследования 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.

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано семь статей в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований; 5 тезисов в материалах российских и международных научных конференций, съездов и конгрессов.

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.

Конкретное 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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.

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), 1 пациент с IgG4-связанным заболеванием и 4 пациента без признаков РЗ исключены из исследования.

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.

Диагноз БШ устанавливался на основании отечественных критериев 2001 г. [Насонов, 2017], ССД-критериев, предложенных LeRoy [2001], а также классификационных критериев ACR/EULAR 2013 г. [van den Hoogen, 2013]. Диагноз ПБХ устанавливался согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени [Lindor, 2019] и Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени [Ивашкин, 2015].

Критериями включения являлись:

- 1) наличие повышенных титров АЦА (для 1, 2 и 3 групп);
- 2) соответствие отечественным критериям БШ 2001 г. [Насонов, 2017] (для 1, 2 и 4 групп);
- 3) соответствие классификационным критериям ССД ACR/EULAR 2013 г. [van den Hoogen, 2013] (для 2 и 3 групп);
- 4) наличие стандартного письменного согласия на включение в исследование в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

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 CENP-A и CENP-B) 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), 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.

Стоматологическое (сиалометрия, сиалография, биопсия малых слюнных желез нижней губы) и офтальмологическое (тест Ширмера, проба Норна, окраска роговицы) обследование пациентов проводилось в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

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 малых слюнных желез (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 и иммуногистохимическим исследованием биоптатов на базе отдела

патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. В-клеточная клональность определялась в свежей биопсированной ткани по реарранжировке тяжелых цепей Ig в лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ ГНЦ Минздрава России. Клинико-морфологическая характеристика ЛПЗ устанавливалась на основании классификации ВОЗ опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани [Swerdlow, 2017].

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. [1981] в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Статистическая обработка. 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 ($p < 0,05$).

Результаты собственных исследований

Сравнительная характеристика пациентов с АЦА-позитивной БШ и пациентов с классическим вариантом БШ (1 и 4 группы). В таблице 1 приведена демографическая характеристика пациентов исследуемых групп.

Таблица 1

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.

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 криоглобулинемии и моноклональной секреции в исследуемых группах не различалась (табл. 2).

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 — антимиохондриальные антитела, СРБ — С-реактивный белок, СОЭ — скорость оседания эритроцитов; нз — не значимо.

При сравнительном анализе железистых проявлений обращает на себя внимание низкая частота рецидивирующих паротитов в группе БШ-АЦА+. Частота субъективной и объективной сухости во рту, её выраженность, частота паренхиматозного паротита в группах не различались. Выраженность инфильтрации 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 не выявлено.

При анализе внежелезистых проявлений (таб. 3) в группе БШ-АЦА+ чаще выявлялся ПБХ и эпителиит билиарных протоков (12,2% и 11%

соответственно). Напротив, поражение периферической нервной системы, легких, гипергаммаглобулинемическая пурпура, артралгии и АИТ значимо чаще выявлялись в группе БШ-АЦА-.

Таблица 3

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.

При сравнении в исследуемых группах частоты встречаемости признаков, условно отнесенных нами к изменениям «склеродермического» спектра (табл. 4), выявлены значимо более высокая частота ФР с капиллярскопическими изменениями склеродермического типа при БШ-АЦА+ и ИПЛ при БШ-АЦА-, значимой разницы по частоте других изменений не выявлено.

Таблица 4

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.

Поражение печени у пациентов с АЦА-положительной БШ. При обследовании аутоиммунный характер поражения печени выявлен у 19 из 82 пациентов из группы БШ+АЦА (23,2 %) (рис. 1).

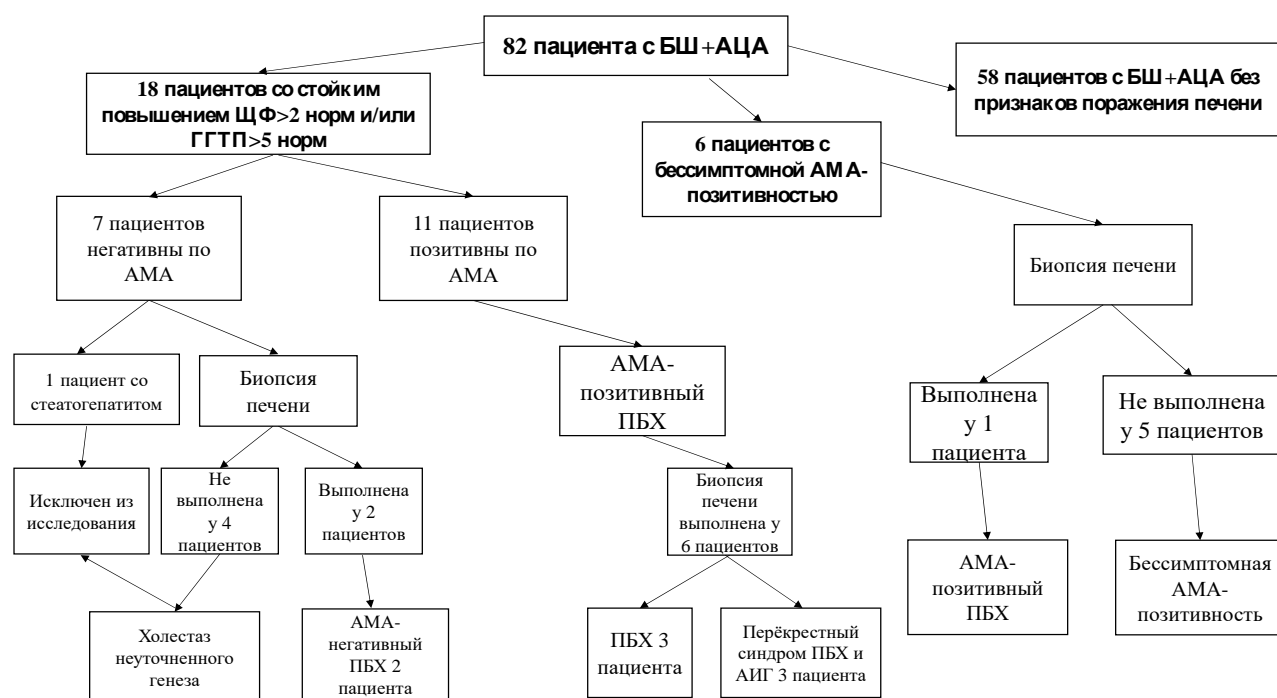


Рис. 1. Частота и характер поражений печени у пациентов с БШ и АЦА.

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

При анализе иммунологических и лабораторных отклонений 19 пациентов с признаками аутоиммунного поражения печени (*табл. 5*) АМА выявлены у большинства пациентов. Все пациенты были высоко позитивны по АНФ, у большинства выявлено центростремительное 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 перекрестного 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 5

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 x 10 ⁹ /л)	5	26,3
Тромбоцитопения (≤ 100 x 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, ЩФ — щелочная фосфатаза, ГГТП — гаммаглутамилтранспептидаза, ПТИ — протромбиновый индекс.

Клинически поражение печени у пациентов с БШ+АЦА (табл. 6) в большинстве случаев характеризовалось бессимптомным медленно прогрессирующим течением, как правило, без выраженных признаков прогрессирования при динамическом наблюдении (медиана наблюдения составила четыре года). Признаки цирроза выявлены у трёх (15,8 %) из 19 пациентов.

Таблица 6

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	3	15,8
Классификация цирроза по Чайлд-Пью		
Класс А	0	
Класс В	2	
Класс С	1	
Диагноз заболевания печени при включении в исследование	14/19	73,7
ПБХ	3/19	15,8
в т. ч. перекрёстный синдром ПБХ/АИГ	6/19 (*)	31,6
Бессимптомная АМА-		
позитивность		
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 — варрикозное расширение вен пищевода, ССД — системная склеродермия, * у одного из шести пациентов с бессимптомной АМА-позитивностью выполнена биопсия печени, обнаружена картина ПБХ 1 ст.

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.

Лимфопролиферативные заболевания у АЦА-позитивных пациентов.

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. 2).

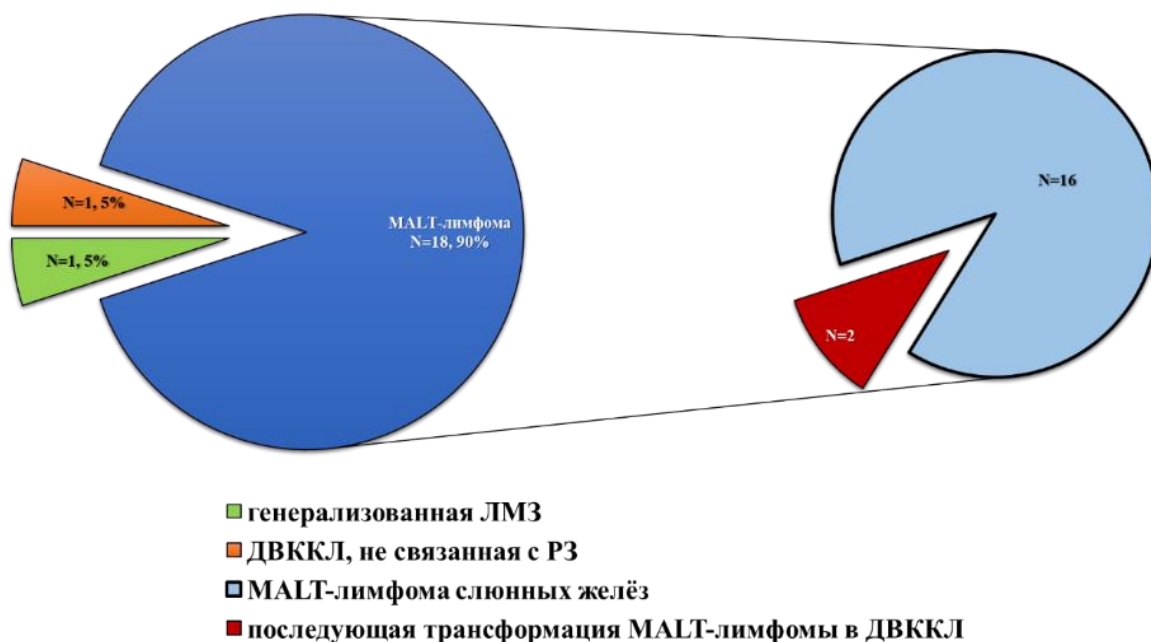


Рис. 2. Спектр ЛПЗ у АЦА-позитивных пациентов

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

Далее для оценки признаков лимфопролиферации в группе АЦА-позитивных пациентов с БШ мы приводим сравнительную характеристику больных БШ с лимфомами и без них (табл. 7).

Таблица 7

Сравнительная характеристика клиничко-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
Гиполакримия 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 ≥ 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 секретиции 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.

В группе изолированной БШ+АЦА (1 группа) 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. 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. Медиана длительности наблюдения пациентов составила 8,0 лет (один год — 22 года) и после диагностики НХЛ 5,5 лет (один год — 15 лет).

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). Полное отсутствие саливации из больших слюнных желёз диагностировано у 12 пациентов, саливация сохранялась только в двух случаях. Массивная лимфоидная инфильтрация МСЖ с наличием > 4 фокусов присутствовала у всех 11 обследованных пациентов. Положительная В-клеточная клональность выявлялась у всех 13 обследованных пациентов (100 %). 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 голени, ИПЛ, присутствовали у единичных пациентов.

Гиперпротеинемия у пациентов с ЛПЗ 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. 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. Моноклональная секреция (IgMk, IgMk+Bjk) 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.

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 пятидесяти 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.

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 данными группами. 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.

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 уровней 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 медленнопрогрессирующим 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

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

Учитывая низкую частоту анти-Ro/La-антител и РФ при АЦА-ассоциированной БШ, АЦА-позитивным 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.

Для предотвращения диагностических ошибок, а также для выбора верной терапевтической тактики диагнозов ССД в группе АЦА-позитивных 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.

У всех пациентов с АЦА-позитивной 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.

У всех пациентов с АЦА-позитивной 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.

Для ранней диагностики лимфоидных опухолей при диагностическом поиске у всех АЦА-позитивных 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.

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.

По теме диссертации автором опубликованы следующие работы:

**Статьи, опубликованные в ведущих
рецензируемых научных журналах и изданиях,
указанных в перечне 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. — №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.

ЧАЛЬЦЕВ

Богдан Дмитриевич

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

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать __. __. 2021.

Формат 60x90/16. Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз.