

# Болезнь Шёгрена, ассоциированная с антицентромерными антителами

Чальцев Б.Д.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия  
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

**Контакты:** Богдан Дмитриевич Чальцев;  
**bodya92@inbox.ru**

**Contact:** Bogdan Chaltsev;  
**bodya92@inbox.ru**

Поступила 22.09.17



**Чальцев Б.Д.** –  
аспирант 1-го года обучения  
ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой,  
научный руководитель –  
профессор В.И. Васильев

В клинической практике серопозитивность по антицентромерным антителам (АЦА), как правило, расценивается врачами-ревматологами как признак системной склеродермии (ССД). Однако в литературе описано немало случаев болезни Шёгрена (БШ), ассоциированной с АЦА, которая представляет собой субтип данного заболевания, отличающийся от «классического» по ряду лабораторных и клинических проявлений. По данным литературы, даже при длительном наблюдении лишь у четверти позитивных по АЦА пациентов с достоверной БШ развивается достоверная ССД. Данный факт поднимает вопрос о необходимости включения АЦА в число аутоантител, патогенетически связанных с БШ.

**Ключевые слова:** болезнь Шёгрена; системная склеродермия; антицентромерные антитела.

**Для ссылки:** Чальцев Б.Д. Болезнь Шёгрена, ассоциированная с антицентромерными антителами. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):235–238.

## PRIMARY SJOGREN'S SYNDROME ASSOCIATED WITH ANTICENTROMERE ANTIBODIES Chaltsev B.D.

Anti-centromere antibody (ANCA) seropositivity is generally regarded by rheumatologists as a sign of systemic sclerosis (SS) in clinical practice. However, the literature describes many cases of ANCA-associated primary Sjogren's syndrome (PSS) that is the subtype of this disease, which differs from the classic type in a number of laboratory and clinical manifestations. According to the literature, even a long-term follow-up indicates that only one quarter of patients with ANCA-positive PSS develop documented SS. This fact raises the question of whether it is necessary to include ANCA into the list of autoantibodies pathogenetically related to PSS.

**Keywords:** primary Sjogren's syndrome; systemic sclerosis; anti-centromere antibodies.

**For reference:** Chaltsev BD. Primary Sjogren's syndrome associated with anticentromere antibodies. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.. 2018;56(2):235–238 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2018-235-238

Болезнь Шёгрена (БШ) — это хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание, сопровождающееся поражением слюнных и слезных желез, развитием различных системных проявлений и возникновением экстранодальной В-клеточной мелкоклеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, преимущественно в слюнных и слезных железах (MALT-лимфома) [1, 2]. БШ может протекать как самостоятельное заболевание (первичный синдром Шёгрена — СШ) или ассоциируется с такими системными заболеваниями, как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД),

первичный билиарный цирроз (ПБЦ), хронический аутоиммунный гепатит (вторичный СШ) [3].

Гиперпродукция аутоантител против специфических ядерных аутоантигенов является ключевой патогенетической, а соответственно, и диагностической характеристикой БШ [4]. Наиболее часто при БШ обнаруживаются антинуклеарные антитела (АНА), антитела к Ro/SSA- и La/SSB-антигенам, а также ревматоидный фактор (РФ) [3]. В классификационных критериях СШ Американской коллегии ревматологов (ACR) 2012 г. в качестве серологического критерия предлагается обнаружение пози-

тивных анти-Ro/SSA- и/или анти-La/SSB-антител либо позитивных титров РФ и АНА [5]. В классификационные критерии ACR и Европейской противоревматической лиги (ACR/EULAR) 2016 г. в качестве серологического критерия включены лишь антитела к Ro/SSA-антигену [6]. Хотя антитела к Ro/SSA- и La/SSB-антигенам и являются «визитной карточкой» БШ и обнаруживаются в 60–80% случаев заболевания [7], 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 она стойко ассоциирована со специфическим фенотипом заболевания, не совсем характерным для классической БШ. Так, в 2006 г. М. Ramos-Casals и соавт. [4] 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), антицентромерные антитела (АЦА). аФЛ и АНЦА при БШ имели клиническую значимость только в 10% случаев их обнаружения. Напротив, АЦА, антитела к ДНК и РНП ассоциировались со специфическими клиническими особенностями течения заболевания, при том что большинство пациентов, позитивных по данным аутоантителам, даже при длительном наблюдении не удовлетворяли критериям диагностики СКВ, ССД и смешанного заболевания соединительной ткани. В нашем обзоре мы бы хотели более подробно осветить особенности БШ, серопозитивной по АЦА.

АЦА были открыты в 1980 г. Y. Mogo и соавт. [8] и наиболее часто описывались при лимитированной форме ССД, в особенности с чертами CREST-синдрома (кальциноз, синдром Рейно, эзофагит, склеродактилия, телеангиэктазии) и дигитальными ишемическими язвами [9–11]. При данной форме ССД АЦА ассоциированы с более низким риском возникновения интерстициального поражения легких и острой склеродермической почки, но более высоким риском возникновения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в сравнении с диффузной формой ССД [9–11]. Также АЦА описаны при БШ, ПБЦ, СКВ, РА, феномене Рейно и опухолях [12]. Ряд авторов, основываясь на описании случаев возникновения дигитальной гангрены у АЦА-позитивных некурящих пациентов без признаков ССД, сахарного диабета и артериальной гипертензии [13–15], связывают АЦА с периферической сосудистой окклюзивной болезнью и предполагают, что АЦА не только являются аутоантителами-маркерами, но и напрямую участвуют в патогенезе сосудистого эндотелиального повреждения [15]. Данное предположение находит подтверждение в работах S.S. Ahmed и соавт. [16], которые в 2006 г. обнаружили, что эндотелиальные клетки кожи человека под воздействием сыворотки, содержащей АЦА, демонстрируют повышенный апоптоз, повышенную экспрессию генов, связанных с апоптозом и развитием фиброза, а также пониженную экспрессию генов, стимулирующих ангиогенез.

Аутоантигенами для АЦА являются 8 центромерных рибонуклеопротеинов с различной молекулярной массой (А, В, С, D, E, F, H, O) [12] и в некоторых случаях гетеро-

хроматиновый белок 1 (HP1a) [17]. Считается, что основным аутоантигеном, реагирующим практически со всеми АЦА-позитивными сыворотками, является пептид В (CENP-B) [10]. Однако А.С. Gelber и соавт. [18] показали, что сыворотки пациентов с БШ и АЦА позитивны по аутоантителам к CENP-C, в то время как сыворотки пациентов с ССД и АЦА позитивны по аутоантителам как к CENP-B, так и к CENP-C. N. Tanaka и соавт. [17] также сравнивали АЦА-позитивные сыворотки пациентов с БШ и ССД. В данном исследовании была обнаружена высокая частота аутоантител к CENP-B как при БШ, так и при ССД. Однако у пациентов с БШ достоверно чаще, чем при ССД, выявлялись аутоантитела к CENP-C и HP1a. 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 «антинуклеарный фактор» (АНФ). Наличие АНФ в сыворотке проявляется свечением НЕР-2 клеток, тип которого зависит от топографии аутоантигена [10]. Для АЦА характерен центромерный тип свечения НЕР-2 клеток. Для дальнейшего определения конкретного аутоантигена для АЦА проводится иммуноферментный анализ (ИФА, англ. ELISA). А.Н. Вагг и соавт. [12] отмечают, что НРИФ обладает высокой чувствительностью в отношении антител к CENP-B, однако может не определять аутоантитела к другим центромерным протеинам (например, CENP-C), что, принимая во внимание высокую частоту обнаружения антител к CENP-C и HP1a при БШ по данным вышеуказанных исследований, свидетельствует в пользу проведения ИФА в случае подозрения на наличие АЦА-позитивной БШ и отсутствия центромерного свечения НЕР-2 клеток при НРИФ.

Частота выявления АЦА при БШ, по разным данным, варьирует от 2 до 27% [4, 7, 12, 13, 17–31]. Как уже было упомянуто выше, серопозитивность по АЦА при БШ не просто имеет место в некоторых случаях, но и ассоциирована со специфическим клиническим вариантом течения заболевания. В гендерном отношении отличий от «классической» БШ не отмечено, болеют преимущественно женщины [4, 7, 12, 13, 17–30], однако средний возраст АЦА-позитивных пациентов с БШ оказался несколько выше (59 лет), чем АЦА-негативных (52 года) [12]. 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 [4, 7, 12, 13, 17–31]. К. Katano и соавт. [21], Р. Sagamashi и соавт. [25] обнаружили более низкую частоту лейкопении в группе пациентов с БШ и АЦА, однако V.K.K. Bournia и соавт. [20], А.Н. Вагг и соавт. [12] не смогли отметить подобную закономерность. Различий в частоте выявления гипокомплементемии между АЦА-позитивной и АЦА-негативной БШ не наблюдалось [12]. В доступной литературе нам не удалось найти данных о частоте выявления криоглобулинемии, моноклональной секреции и повышенного уровня IgM при БШ, ассоциированной с АЦА, в сравнении с «классической» БШ.

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 ПБЦ [27, 31] и выявления антимитохондриальных антител [23, 31]. По данным одних авторов, частота выявления аутоиммунного тиреоидита и атрофического гастрита в группе пациентов с БШ и АЦА была выше в сравнении с группой пациентов с БШ без АЦА [22], по данным других — различий в частоте выявления данных состояний в вышеуказанных группах не было [20, 23]. С. Salliot и соавт. [27], Р. Caramashi и соавт. [25] указывают на более высокую частоту обнаружения периферической нейропатии в случае серопозитивности по АЦА при БШ, в то время как в работах V.K.K. Bournia и соавт. [20], A.N. Вагг и соавт. [12] подобной ассоциации не наблюдалось. Подавляющее большинство авторов при сравнении АЦА-позитивных и АЦА-негативных групп пациентов с БШ обращают внимание на достоверно более высокую частоту обнаружения у первых синдрома Рейно, склеродактилии, телеангиэктазий, дисфагии, капилляроскопических изменений склеродермического типа [4, 7, 12, 13, 17–31]. Данный факт вызывает немало дискуссий на предмет того, является ли БШ с АЦА самостоятельной нозологической единицей или же представляет собой overlap-синдром между классической БШ и лимитированной формой ССД [4, 7, 12, 13, 17–30]. В 2010 г. V.K.K. Bournia и соавт. [20] 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 синдром Рейно и дисфагия, чем при АЦА-негативной БШ, однако отмечалась более низкая частота кальциноза, телеангиэктазий, отека кистей, склеродактилии, синдрома Рейно, дигитальных язв 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. В 2016 г. A.N. Вагг и соавт. [12] в когортном исследовании проанализировали 1361 пациента с БШ, 82 из которых (6%) оказались серопозитивны по АЦА. В свою очередь, в группе АЦА-позитивной БШ только 14 (17%) пациентов при ретроспективном анализе удовлетворяли критериям ССД ACR/EULAR 2013 г. [32]. Следует подчеркнуть, что, по данным литературы, даже при длительном наблюдении достоверная ССД развивается только у четверти пациентов с АЦА-позитивной достоверной БШ, хотя большинство из них и имеют определенные симптомы «склеродермического» спектра [17, 20]. В исследовании A.N. Вагг и соавт. [12] при АЦА-позитивной БШ была отмечена более выраженная железистая дисфункция по данным сиалометрии и теста Ширмера (те же данные были получены в исследованиях С. Salliot и соавт. [27], Т. Kitagawa и соавт. [30]), а также более выраженная лимфоидная инфильтрация слюнных желез в сравнении с группой АЦА-негативной БШ. В то же время выраженность фиброза слюнных желез при данных вариантах БШ не различалась, что не позволяет предполагать в качестве причины столь выраженных ксеростомии и ксерофтальмии лишь профиброзный потенциал возможной ССД [7, 28].

Крайне интересным представляется факт возможности развития при БШ, ассоциированной с АЦА, такого специфического для БШ осложнения, как MALT-лимфома слюнных и/или слезных желез (крайне редко данное состояние бывает первичным), даже у пациентов, серонегативных по РФ, антителам к Ro/SSA, La/SSB [24, 26]. Более того, по мнению некоторых исследователей [24, 26], частота возникновения MALT-лимфомы у пациентов с АЦА-позитивной БШ может быть выше, чем у серонегативных по АЦА пациентов с БШ, хотя в других исследованиях данное предположение не нашло подтверждения [20, 25]. Требуются дальнейшие исследования для оценки частоты выявления при АЦА-позитивной БШ таких факторов риска возникновения MALT-лимфомы, как криоглобулинемия, моноклональная секреция и повышение сыровоточного уровня IgM (особенно учитывая частое обнаружение повышенного уровня IgM при ПБЦ, который, в свою очередь, бывает ассоциирован как с АЦА, так и с БШ [33]). ЛАГ, выявляемая при лимитированной форме ССД в 10% случаев, при БШ описана казуистически редко [34, 35], однако, принимая во внимание, 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 данного аспекта требуются дальнейшие исследования.

Основываясь на приведенных выше данных, некоторые авторы считают целесообразным включение АЦА в ряд патогенетически связанных с БШ аутоантител [22], что представляется особенно актуальным с учетом того, что 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. [5] и ACR/EULAR 2016 г. [6], не будут иметь серологического критерия. В этом случае для постановки диагноза БШ, согласно все тем же критериям, необходимо наличие как офтальмологического, так и стоматологического критерия, что далеко не всегда бывает при БШ, особенно на ранних стадиях.

Таким образом, БШ, ассоциированная с АЦА, представляет собой субтип БШ, отличающийся от «классического» варианта заболевания как в лабораторном, так и в клиническом аспекте и характеризующийся повышенным риском возникновения ССД. В исследованиях не был выявлен универсальный предиктор, с помощью которого можно было бы с большой долей вероятности прогнозировать развитие ССД в данной группе пациентов [20]. Поэтому только длительное и тщательное наблюдение за пациентами данной группы позволит в каждом конкретном случае корректно решить вопрос о нозологической принадлежности заболевания.

#### *Прозрачность исследования*

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

#### *Декларация о финансовых и других взаимоотношениях*

*Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.*



# ЛИТЕРАТУРА

1. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren syndrome. *CMAJ*. 2014 Oct 21;186(15):E579–E586. doi: 10.1503/cmaj.122037
2. Nocturne G, Mariette X. Sjogren syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Brit J Haematol*. 2015 Feb;168(3):317–27. doi: 10.1111/bjh.13192
3. Сафонова ТН, Васильев ВИ, Лихванцева ВГ. Синдром Шегрена. Руководство для врачей. Москва: Издательство МГУ; 2013. 1608 с. [Cafonova TN, Vasil'ev VI, Likhvantseva VG. *Sindrom Shegreina. Rukovodstvo dlya vrachei* [Sjogren's syndrome. A guide for doctors]. Moscow: MSU Publishing House; 2013. 1608 p. (In Russ.)].
4. Ramos-Casals M, Nardi N, Brito-Zeron P, 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
5. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al; for the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjögren's Syndrome: a data driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res*. 2012;64(4):475–87. doi: 10.1002/acr.21591
6. Shiboski CH, Shiboski SC, le Seror R, et al; 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 Rheum*. 2017 Jan;69(1):35–45. doi: 10.1002/art.39859
7. Nakamura H, Kawakami A, Hayashi T, et al. Anticentromere antibody-seropositive Sjögren's syndrome differs from conventional subgroup in clinical and pathological study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:140. doi: 10.1186/1471-2474-11-140
8. 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
9. Гусева НГ. Системная склеродермия. В кн.: Сигидин ЯА, Гусева НГ, Иванова ММ. Диффузные болезни соединительной ткани. Москва: Медицина; 2004. С. 343–487 [Guseva NG. Systemic sclerosis. In: Sigidin YaA, Guseva NG, Ivanova MM. *Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani* [Diffuse connective tissue disease]. Moscow: Meditsina; 2004. P. 343–487 (In Russ.)].
10. Ананьева ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86–99 [Ananyeva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in scleroderma systematica: Spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(1):86–99 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-86-99
11. Hudson M, Mahler M, Pope J, et al; 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. *J Rheumatol*. 2012;39:787–94. doi: 10.3899/rheum.111133
12. Baer AN, Medrano L, McAdams-DeMarco M, Gniadek TJ. Anticentromere antibodies are associated with more severe exocrine glandular dysfunction in Sjögren's syndrome: Analysis of the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res*. 2016 Oct;68(10):1554–9. doi: 10.1002/acr.22859
13. Grace M, Varada, Dhanesh ES. Digital gangrene associated with anticentromere antibodies. *Indian J Dermatol*. 2014;59:195–6. doi: 10.4103/0019-5154.127686
14. Elqatni M, Mekouar F, Amezyane T, Ghafir D. A Rare Entity: RACAND Syndrome. *Intern Med*. 2014;53:2749. doi: 10.2169/internalmedicine.53.2757
15. Bolster L, Taylor-Gjevrev RM, Nair B, Gjevrev JA. Digital gangrene associated with anticentromere antibodies: a case report. *J Med Case Rep*. 2010;4:189. doi: 10.1186/1752-1947-4-189
16. Ahmed SS, Tan FK, Arnett FC, et al. Induction of apoptosis and fibrillin 1 expression in human dermal endothelial cells by scleroderma containing anti-endothelial cell antibodies. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2250–62. doi: 10.1002/art.21952
17. Tanaka N, Muro Y, Suzuki Y, et al. Anticentromere antibody-positive primary Sjögren's syndrome: Epitope analysis of a subset of anticentromere antibody-positive patients. *Mod Rheumatol*. 2017;27(1):115–21. doi: 10.1080/14397595.2016.1176327
18. Gelber AC, Pillemer SR, Baum BJ, et al. 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
19. Vlachoyiannopoulos PG, Drosos AA, Wiik A, Moutsopoulos HM. Patients with antinuclear antibodies, clinical features, diagnoses and evolution. *Br J Rheumatol*. 1993;32:297–301. doi: 10.1093/rheumatology/32.4.297
20. Bournia VKK, Diamanti KD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Anticentromere antibody positive Sjögren's syndrome: a retrospective descriptive analysis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R47. doi: 10.1186/ar2958
21. Katano K, Kawano M, Koni I, et al. Clinical and laboratory features of anticentromere antibody positive primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2001;10:2238–44.
22. Kyung-Eun Lee, Ji-Hyoun Kang, Jeong-Won Lee, et al. Anti-centromere antibody-positive Sjogren's syndrome: A distinct clinical subgroup? *Rheum Dis*. 2015 Sep;18(7):776–82. doi: 10.1111/1756-185X.12684
23. 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;47:296–9.
24. Baldini C, Mosca M, Della Rossa A, et al. 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(2):272–80.
25. Caramaschi P, Biasi D, Carletto A, et al. Sjögren's syndrome with anticentromere antibodies. *Rev Rhum Engl Ed*. 1997;64(12):785–8.
26. Gulati D, Kushner I, File E, Magrey M. Primary Sjogren's syndrome with anticentromere antibodies — a clinically distinct subset. *Clin Rheumatol*. 2010;29:789–91. doi: 10.1007/s10067-009-1359-9
27. Salliot C, Gottenberg JE, Bengoufa D, et al. Anticentromere antibodies identify patients with Sjögren's syndrome and autoimmune overlap syndrome. *J Rheumatol*. 2007;34:2253–8.
28. Avouac J, Sordet C, Depinay C, et al. Systemic Sclerosis-Associated Sjogren's Syndrome and Relationship to the Limited Cutaneous Subtype. *Arthritis Rheum*. 2006 Jul;54(7):2243–9. doi: 10.1002/art.21922
29. Miyawaki S, Asanuma H, Nishiyama S, Yoshinaga Y. Clinical and serological heterogeneity in patients with anticentromere antibodies. *J Rheumatol*. 2005 Aug;32(8):1488–94.
30. Kitagawa T, Shibasaki K, Toya S. Clinical significance and diagnostic usefulness of anticentromere antibody in Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2012 Jan;31(1):105–12. doi: 10.1007/s10067-011-1789-z
31. Shen L, Suresh L. Autoantibodies, detection methods and panels for diagnosis of Sjögren's syndrome. *Clin Immunol*. 2017 Sep;182:24–9. doi: 10.1016/j.clim.2017.03.017
32. Van den Hoogen F, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: An ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum*. 2013 Nov;65(11):2737–47. doi: 10.1002/art.38098
33. Bowlus CB, Gershwin ME. The diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May;13(0):441–4. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.041
34. Волков АВ. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):69–77 [Volkov AV. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):69–77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-69-77
35. Launay D, Hachulla E, Hatron P-Y, et al. Pulmonary arterial hypertension: A rare complication of primary Sjogren syndrome. *Medicine*. 2007;86:299–315. doi: 10.1097/MD.0b013e3181579781