

Сравнительная характеристика клинико-лабораторных особенностей болезни Шёгрена с антицентромерными антителами и «классического» субтипа заболевания

Б.Д. Чальцев¹, В.И. Васильев², С.Г. Пальшина¹, А.В. Торгашина¹, Е.В. Сокол¹, Ю.И. Хван¹,
Е.Б. Родионова³, Т.Н. Сафонова⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²Клинико-диагностический центр МЕДСИ 123056, Российская Федерация, Москва, Грузинский пер., 3
³Лечебный Центр 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 11
⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» 119021, Российская Федерация, Москва, ул. Россолимо, 11а

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²“MEDSI”, 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

³“Lechebny center”, 119021, Russian Federation, Moscow, Timura Frunze str., 11

⁴Research Institute of Eye Diseases, 119021, Russian Federation, Moscow, Rossolimo str., 11A

Контакты: Чальцев Богдан Дмитриевич,
e-mail: bodya92@inbox.ru

Contacts: Bogdan Chaltsev
e-mail: bodya92@inbox.ru

Поступила 20.01.2020
Принята 16.03.2021

Цель исследования — сравнить клинические и лабораторные проявления в двух группах пациентов с болезнью Шёгрена (БШ): с антицентромерными антителами (АЦА) и без них; сравнить частоту и клинико-лабораторные характеристики лимфом в этих двух группах.

Материалы и методы. В лаборатории интенсивных методов терапии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой находились под наблюдением 119 пациентов с АЦА-позитивной БШ (БШ-АЦА+). Диагноз БШ устанавливался на основании отечественных критериев 2001 г., ССД-критериев ACR/EULAR 2013 г.. Диагностика поражений печени осуществлялась на основании оценки общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, определения антимитохондриальных антител (АМА), а также морфологического исследования биоптатов. Диагноз первичного билиарного холангита (ПБХ) устанавливался в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени. Лимфомы диагностировались по данным гистологического, иммуногистохимического и молекулярного исследований биоптатов пораженных органов, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения. У 37 из 119 пациентов диагностировано сочетание БШ с системной склеродермией (ССД), и они были исключены из дальнейшего анализа. Проведено сравнение клинико-лабораторных особенностей в группе БШ-АЦА+ ($n=82$) и группе с АЦА-негативной БШ (БШ-АЦА-; $n=64$). Представлена оценка клинико-лабораторных характеристик лимфом в группах БШ-АЦА+ ($n=14$) и БШ-АЦА- ($n=10$).

Результаты. В группе БШ-АЦА+ выявлен более поздний возраст дебюта заболевания; длительность болезни до выявления лимфомы не различалась. При БШ-АЦА+ обнаружены более низкая частота ревматоидного фактора (РФ), антител к Ro (анти-Ro) и La (анти-La), снижения содержания С3-компонента комплемента, гипергаммаглобулинемии, повышения концентрации IgG и С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов, лейкопении и анемии. 51,2% пациентов с БШ-АЦА+ были серонегативны как по анти-Ro и анти-La, так и по РФ. При БШ-АЦА+ обнаружена более высокая частота АМА и повышения концентрации IgM. Частота криоглобулинемии и моноклональной секреции не различалась. Частота рецидивирующих паротитов при БШ-АЦА+ была статистически значимо ниже, различий по частоте и выраженности других признаков поражения слюнных и слезных желез не было. ПБХ/эпителит билиарных протоков в рамках БШ при БШ-АЦА+ выявлялся статистически значимо чаще. Поражение периферической нервной системы, легких, гипергаммаглобулинемическая пурпура, артралгии и аутоиммунный тиреоидит статистически значимо чаще выявлялись в группе БШ-АЦА-. В группе БШ-АЦА+ статистически значимо чаще встречался феномен Рейно, преимущественно с капилляроскопическими изменениями склеродермического типа. Разницы по частоте других признаков, характерных для ССД, не было. MALT-лимфомы диагностированы в исследуемых группах с одинаковой частотой. Пациенты с лимфомами при БШ-АЦА- характеризовались статистически значимо более выраженной лабораторной активностью. У всех пациентов с лимфомами в двух группах наблюдалось стойкое увеличение околоушных слюнных желез. Лимфомы одинаково часто развивались у пациентов с поздними стадиями поражения слюнных и слезных желез, системные проявления БШ в обеих группах встречались редко.

Выводы. БШ-АЦА+ является самостоятельным субтипом БШ, имеющим ряд существенных клинических и лабораторных отличий от «классического» варианта заболевания (БШ-АЦА-). АЦА при БШ ассоциированы с низкой частотой анти-Ro, анти-La и РФ, а также с повышенным риском ПБХ и лимитированной формы ССД. MALT-лимфомы при БШ-АЦА+ и БШ-АЦА- развиваются с одинаковой частотой при прогрессировании железистых изменений, независимо от наличия или отсутствия системных проявлений.

Ключевые слова: антицентромерные антитела, болезнь Шёгрена, системная склеродермия, первичный билиарный холангит, MALT-лимфома

Для цитирования: Чальцев БД, Васильев ВИ, Пальшина СГ, Торгашина АВ, Сокол ЕВ, Хван ЮИ, Родионова ЕБ, Сафонова ТН. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных особенностей болезни Шёгрена с антицентромерными антителами и «классического» субтипа заболевания. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):158–163.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF THE PRIMARY SJOGREN'S SYNDROME ASSOCIATED WITH ANTICENTROMERE ANTIBODIES AND THE "CLASSIC" SUBTYPE OF THE DISEASE

Bogdan D. Chaltsev¹, Vladimir I. Vasiliev², Svetlana G. Palshina¹, Anna V. Torgashina¹, Evgeniya V. Sokol¹, Yulia I. Khvan¹, Ekaterina B. Rodionova³, Tatiana N. Safonova⁴

Objective: to compare clinical and laboratory manifestations in 2 groups of patients with primary Sjogren's syndrome (pSS): with and without anticentromere antibodies (ACA); compare the incidence, clinical and laboratory characteristics of lymphomas in these two groups.

Materials and methods. We examined 119 patients with ACA-positive pSS (pSS-ACA+). pSS was diagnosed based on Russian 2001 criteria, systemic sclerosis (SSc) – criteria ACR/EULAR 2013. To diagnose liver diseases, the level of transaminases, alkaline phosphatase and antimitochondrial antibodies (AMA) was determined, as well as liver biopsy. The diagnosis of primary biliary cholangitis (PBC) was established according to the recommendations of the American Association for the Study of Liver Diseases, the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Study of the Liver. Lymphomas were diagnosed according to histological, immunohistochemical and molecular studies of affected organs biopsies, according to the classification of the World Health Organization. A combination of pSS and SSc was diagnosed in 37 patients, and they were excluded from further analysis. We compared clinical and laboratory features in patients with pSS-ACA+ (n=82) and ACA-negative pSS (pSS-ACA–, n=64) and characterized lymphomas in the pSS-ACA+ (n = 14) and pSS-ACA– (n=10) groups.

Results and discussion. In patients with pSS-ACA+, a later age of disease onset was revealed, the duration of the disease before lymphoma development did not differ. In patients with pSS-ACA+, we found a lower frequency of rheumatoid factor (RF), antibodies to Ro (anti-Ro) and La (anti-La), decreased C3-complement, hypergammaglobulinemia, increased IgG concentration, CRP, increased ESR, leukopenia and anemia. 51.2% of patients with pSS-ACA+ were seronegative for anti-Ro, anti-La and RF. Patients with pSS-ACA+ had a higher frequency of AMA and elevated IgM. The incidence of cryoglobulinemia and paraproteinemia did not differ. The frequency of recurrent parotitis in pSS-ACA+ was significantly lower, there were no differences in the frequency and severity of other signs of salivary and lacrimal gland damage. PBC and epitheliitis of the biliary ducts in patients with pSS-ACA+ were detected significantly more often. Damage to the peripheral nervous system, lungs, hypergammaglobulinemic purpura, arthralgia and autoimmune thyroiditis were significantly more often detected in the group of patients with pSS-ACA–. In the pSS-ACA+ group, Raynaud's phenomenon was significantly more frequent, mainly with scleroderma-type capillaroscopic abnormalities. There was no difference in the frequency of other signs characteristic of SSc. MALT lymphomas were diagnosed in the study groups with the same frequency. Patients with lymphomas in the pSS-ACA+ group were characterized by significantly higher laboratory activity. All patients with lymphomas in both groups showed persistent parotid salivary gland enlargement. Lymphomas in both groups developed in patients with late stage salivary and lacrimal gland damage, systemic manifestations of pSS in both groups were rare.

Conclusion. pSS-ACA+ is an independent subtype of pSS, which has a number of significant clinical and laboratory differences from the “classic” variant of the disease. ACA in pSS are associated with a low frequency of anti-Ro, anti-La, and RF, as well as an increased risk of PBC and limited SSc. MALT lymphomas in the pSS-ACA+ and pSS-ACA– groups developed with the same frequency and were associated with the progression of glandular damage, regardless of the presence of systemic manifestations.

Key words: anticentromere antibodies, primary Sjogren's syndrome, systemic sclerosis, primary biliary cholangitis, MALT-lymphoma

For citation: Chaltsev BD, Vasiliev VI, Palshina SG, Torgashina AV, Sokol EV, Khvan YuI, Rodionova EB, Safonova TN. Comparative characteristics of the clinical and laboratory features of the primary Sjogren's syndrome associated with anticentromere antibodies and the “classic” subtype of the disease. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):158–163. (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-158-163

Болезнь Шёгрена (БШ) – хроническое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся образованием широкого спектра различных аутоантител, характеризующееся прогрессирующей лимфоплазмозитарной инфильтрацией секретирующих эпителиальных желёз и повышенным риском лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) [1]. БШ дебютирует с органоспецифических аутоиммунных нарушений (аутоиммунная экзокринопатия), вовлекая в процесс преимущественно слюнные и слезные железы с развитием ксеростомии и сухого кератоконъюнктивита (СКК) [1–3]. Прогрессирование заболевания ведет к развитию различных системных проявлений (суставно-мышечные, легочные, гастроинтестинальные, гематологические, почечные, сосудистые, неврологические) и ЛПЗ [1, 4–8]. Наиболее характерным для БШ иммунологическим отклонением считается серопозитивность по антителам к Ro/SS-A (анти-Ro) и La/SS-B (анти-La) [9], однако описаны субтипы БШ, при которых они могут отсутствовать [10–12]. Один из таких субтипов ассоциирован с антицентромерными антителами (АЦА) [10, 13], хотя большинство исследователей рассматривают АЦА как высокоспецифичный маркер лимитированной формы системной склеродермии (ССД) [14, 15].

Цель исследования – сравнить клинические и лабораторные проявления АЦА-позитивной БШ и «классической», АЦА-негативной, БШ и оценить клинико-лабораторные характеристики лимфом в данных группах пациентов.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 119 пациентов с АЦА-позитивной БШ (БШ-АЦА+), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с 1998 по 2019 г. Критерием включения служило наличие высокогтитра АЦА (более 3 норм). Серопозитивность по АЦА

оценивалась с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) (Orgentec, Германия). Всем пациентам проводилось иммунологическое обследование, включающее определение антинуклеарного фактора (АНФ) методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием в качестве субстрата HEp-2 клеток человека, антимитохондриальных антител (АМА), анти-Ro и анти-La с использованием ИФА (Orgentec, Германия). Уровни IgM ревматоидного фактора (РФ), С-реактивного белка (СРБ), С3, С4, IgG, IgM, IgA определялись высокочувствительным иммунофелометрическим методом (BNProSpec, Siemens, Германия). CD19-позитивные В-клетки в периферической крови определялись методом проточной цитофлюориметрии на анализаторе Cytomics FC 500 (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 у пациентов при подозрении на лимфопролиферативное заболевание в лаборатории гуморального иммунитета ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

Всем пациентам проводились стоматологическое (сиалометрия, сиалография, биопсия малых слюнных желез) и офтальмологическое (стимулированный тест Ширмера, стабильность прекорнеального слоя по скорости образования сухих пятен слезной пленки на роговице, окрашивание эпителиа конъюнктивы/роговицы флюоресцеином, бенгальским розовым и лиссаминовым зеленым) обследования. Для диагностики лимфом при значимом увеличении слюнных/слезных желез и лимфоузлов выполнялась биопсия с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованиями биоптатов иммунопероксидазным методом (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). В-клеточная клоналность определялась в свежей биопсированной ткани по реарранжировке

тяжелых цепей Ig в лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Для клинко-морфологической/иммуноморфологической характеристики ЛПЗ использовалась классификация опухолей гемопоэтической и лимфоидной ткани Всемирной организации здравоохранения [16].

Диагноз БШ устанавливался на основании отечественных критериев [17], диагноз ССД – на основании критериев ACR/EULAR 2013 г. [18]. Диагностика поражений печени осуществлялась на основании оценки общего и билиохимического анализов крови, коагулограммы, определения АМА, а также морфологического исследования биоптатов печени, которые оценивались по классификации R.G. Knodell и соавт. [19] в ФГАОУ ВО Первом МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Диагноз первичного билиарного холангита (ПБХ) устанавливался в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени [20, 21].

У 37 из 119 пациентов диагностировано сочетание БШ с лимитированной формой ССД (критерии ACR/EULAR

[18]), и они были исключены из дальнейшего анализа. Таким образом, в настоящем исследовании анализировались 82 пациента с БШ-АЦА+. В группу сравнения включены 64 пациента с АЦА-негативной БШ (БШ-АЦА–), наблюдавшихся в тот же период времени.

При статистической обработке данных количественные переменные описывались с помощью среднего арифметического (M), стандартного отклонения (δ), медианы, 25-го и 75-го перцентилей. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки 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. Для определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Вычисления выполнялись на персональном компьютере с помощью приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США).

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов

Параметры	БШ-АЦА+ (n=82)	БШ-АЦА- (n=64)	<i>p</i>
Мужчины:женщины, <i>n</i>	4:78	3:61	н/з
Возраст на момент дебюта заболевания, М±d	49,7±11,7	43,2±15,8	0,004
Возраст на момент включения в исследование, М±d	58,0±10,5	52,0±15,5	0,006
Возраст на момент постановки диагноза БШ, М±d	57,9±10,4	51,5±15,5	0,003
Длительность наблюдения, Ме [25-й; 75-й перцентили] (лет)	3 [2; 6]	2 [1; 3,5]	н/з
Длительность БШ до диагностики лимфомы, Ме [25-й; 75-й перцентили] (лет)	8,5 [4; 12]	8,1 [3,5; 11]	н/з

Примечание: н/з – различия статистически не значимы

Таблица 2. Частота лабораторных нарушений, *n* (%)

Признаки	БШ-АЦА+ (n=82)	БШ-АЦА- (n=64)	<i>p</i>
АНФ Нер-2 ($\geq 1/320$)	82 (100)	64 (100)	н/з
АМА	16 (27)	0	0,04
РФ	18 (21,95)	46 (71,9)	<0,0001
Анти-Ro+	29 (35,37)	52 (81,25)	<0,0001
Анти-La+	7 (8,54)	33 (40,6)	<0,0001
Снижение уровня С3	7 (8,54)	15 (23,4)	0,01
Снижение уровня С4	10 (12,2)	15 (23,4)	н/з
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)	н/з
Повышение уровня СРБ	6 (7,32)	16 (25)	0,003
Криоглобулинемия	5 (12,5)	7 (24,1)	н/з
Моноклональная секреция	4 (12,5)	5 (18,5)	н/з
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)	н/з
Повышение СОЭ	12 (14,6)	39 (60,9)	<0,0001

Примечание: н/з – различия статистически не значимы

Результаты

В обеих группах большинство составляли женщины, возраст пациентов с БШ-АЦА+ был статистически значимо выше, чем в группе БШ-АЦА–, но длительность БШ до диагностики лимфомы не различалась (табл. 1). Медиана длительности наблюдения в основной и контрольной группах составила 3 и 2 года соответственно.

В исследуемых группах все пациенты были серопозитивны по АНФ (табл. 2). В группе БШ-АЦА+ обнаружена статистически значимо более низкая частота РФ, анти-Ro, анти-La, снижения концентрации С3-компонента комплемента, гипергаммаглобулинемии, повышенных уровней IgG, СРБ, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), а также лейкопении и анемии, в сравнении с группой БШ-АЦА–. При этом более половины пациентов основной группы ($n=42$ – 51,2%) и только 7 (10,9%) больных группы сравнения были серонегативны как по анти-Ro и анти-La, так и по РФ. Напротив, в группе БШ-АЦА+ обнаружена статистически значимо более высокая частота АМА и повышенных уровней IgM. Частота криоглобулинемии и моноклональной секреции в исследуемых группах не различалась.

При сравнительном анализе признаков поражения слюнных желез установлено, что в группе БШ-АЦА+ частота рецидивирующих паротитов была ниже, чем при БШ-АЦА– (17 и 31,25% соответственно; $p=0,04$). Частота субъективных ощущений сухости во рту и объективных признаков недостаточности слюнных желез, а также выраженность этих нарушений при наличии и отсутствии АЦА не различались. Частота паренхиматозного паротита по данным сиалографии и ультразвукового исследования (УЗИ) была сопоставима у пациентов обеих групп. Выраженность лимфогистиоцитарной инфильтрации (ЛГИ) малых слюнных желез (МСЖ) в исследуемых группах была одинаковой. Лимфомы слюнных желез при наличии и отсутствии АЦА выявлялись с одинаковой частотой (17% и 15,6% соответственно). Различий по частоте

и выраженности поражения глаз в исследуемых группах не выявлено.

При анализе внежелезистых проявлений (табл. 3) диагноз ПБХ (в некоторых случаях трактовался нами как эпителиит билиарных протоков в рамках БШ) установлен у 19 пациентов из группы БШ-АЦА+ (23,2%), в то время как в группе БШ-АЦА– он отсутствовал. Напротив, поражение периферической нервной системы, интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), гипергаммаглобулинемическая пурпура, артралгии и аутоиммунный тиреоидит (АИТ) статистически значимо чаще выявлялись в группе БШ-АЦА–.

При анализе признаков, условно отнесенных нами к изменениям «склеродермического спектра», было показано, что частота феномена Рейно (ФР) с капиллярскопическими изменениями склеродермического типа при БШ-АЦА+ была статистически значимо выше, а частота ИПЛ – статистически значимо ниже, чем при БШ-АЦА– (соответственно 36,7 и 4,7% ($p < 0,001$) и 2,8 и 17,6% ($p = 0,02$)); статистически значимой разницы по частоте других изменений не выявлено. Ни один пациент из группы БШ-АЦА+ не соответствовал классификационным критериям ССД АСР 2013 г.; двум пациентам из группы БШ-АЦА– установлен диагноз ССД (в одном случае – лимитированной формы, в другом – диффузной).

MALT-лимфомы диагностированы у 14 (17%) пациентов из группы БШ-АЦА+ и у 10 (15,6%) – из группы БШ-АЦА–; статистически значимой разницы по частоте развития лимфом между группами не выявлено. При анализе клинико-лабораторных проявлений у пациентов с лимфомами выявлены значительные различия между исследуемыми группами. В группе пациентов с лимфомами и БШ-АЦА– статистически значимо чаще выявлялись РФ ($p = 0,001$), анти-Ro ($p = 0,01$), анти-La ($p = 0,04$), повышение СОЭ ($p = 0,001$) и концентрации IgG ($p = 0,004$). 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 околушных слюнных желез (ОУСЖ), наблюдавшееся практически у всех пациентов. В обеих группах лимфомы развивались у пациентов с поздними стадиями поражения слюнных и слезных желез 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.

Обсуждение

Полученные нами данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований [10, 11, 22, 23], продемонстрировавших существенные различия между АЦА-позитивными и АЦА-негативными пациентами с БШ. Обнаружение АЦА при БШ ассоциировалась со статистически значимо более низкой частотой анти-Ro и анти-La, РФ, гипергаммаглобулинемии, повышения СОЭ, концентрации IgG и СРБ. Кроме того, более половины пациентов группы БШ-АЦА+ (51,2%) были серонегативны по анти-Ro, анти-La, и РФ, что может приводить к гиподиагностике данного субтипа заболевания при использовании

Таблица 3. Частота внежелезистых проявлений, n (%)

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

Примечание: н/з – различия статистически не значимы

классификационных критериев АСР 2012 г. [24] и АСР/ЕULAR 2016 г. [25]. В настоящем исследовании так же, как в работах К. Katano и соавт. [26], Р. Saramashi и соавт. [27], в группе БШ-АЦА+ обнаружена статистически значимо более низкая частота лейкопении, чем при БШ-АЦА– (9,7 и 31,2% соответственно; $p = 0,001$), что не согласуется с данными А. Ваег и соавт. [10] и V. Vournia и соавт. [28]. В проведенных ранее исследованиях частота гипокомплементии в группах БШ-АЦА+ и БШ-АЦА– не различалась [10]. У наблюдавшихся нами пациентов группы БШ-АЦА+ снижение уровня С3-компонента комплемента встречалось статистически значимо реже, чем при БШ-АЦА– (в 8,5 и 23,4% случаев соответственно; $p = 0,01$). Частота криоглобулинемии и моноклональной секреции между группами статистически значимо не различалась, хотя и была несколько выше при БШ-АЦА–. У пациентов группы БШ-АЦА+ обнаружена статистически значимо более высокая, чем в группе БШ-АЦА–, частота АМА (27 и 0% соответственно; $p = 0,04$) и повышения уровня IgM (24,4 и 7,8% соответственно; $p = 0,006$).

При анализе железистых проявлений в группе БШ-АЦА+ выявлена статистически значимо более низкая частота рецидивирующих паротитов, чем при БШ-АЦА– (17 и 31,25% соответственно; $p = 0,04$), что ранее не освещалось в литературе. При этом стойкое увеличение ОУСЖ выявлялось с одинаковой частотой, и у 62,5% пациентов с данным признаком впоследствии диагностированы MALT-лимфома или наличие MALT-ткани. Частота и выраженность дисфункции слюнных и слезных желез между группами в настоящем исследовании не различались, что не подтверждает выводов других авторов о более выраженной железистой дисфункции при БШ-АЦА+ [10, 29, 30]. Не отмечено значимых различий по степени ЛГИ МСЖ между двумя группами. В то же время А. Ваег и соавт. [10] у пациентов с БШ-АЦА+ наблюдали значимо более выраженную ЛГИ МСЖ. Наиболее интересным проявлением у пациентов с БШ-АЦА+ были холестатические заболевания печени, среди которых встречались случаи как «классического» ПБХ (в 12,2% случаев), в некоторых случаях – с прогрессированием в цирроз печени, так и легкого,

не прогрессирующего в динамике эпителиита билиарных протоков в рамках БШ (у 11% больных). При БШ-АЦА— такая патология печени не наблюдалась ($p=0,002$). Именно у пациентов с ПБХ отмечалось повышение уровней АМА и концентрации IgM. Следует отметить, что в немногочисленных исследованиях, в которых отражены особенности патологии печени у пациентов с БШ-АЦА+, частота аутоиммунного поражения билиарных протоков варьировала от 4,9% до 15% [22, 28]. Авторы данных исследований не проводили биопсии печени и трактовали минимальные функциональные печеночные нарушения как случаи ПБХ. Между тем в нашем исследовании при проведении биопсии печени и оценке динамики ее поражения у одной части пациентов было обнаружено сочетание БШ и ПБХ, а у другой — эпителиит билиарных протоков при БШ. В настоящем исследовании, как и в большинстве ранее проведенных [10, 11, 22, 23, 28], при БШ-АЦА+ выявлялась более низкая частота поражения почек, чем у пациентов с БШ-АЦА—, но статистической значимости эти различия не достигали. По нашим данным, АИТ и периферическая нейропатия в группе БШ-АЦА+ выявлялись статистически значимо реже, чем при БШ-АЦА—, что противоречит данным большинства исследований [10, 23, 27–29, 31]. Также, по нашим данным, у пациентов с БШ-АЦА+ статистически значимо реже встречаются ИПЛ, гипергаммаглобулинемическая пурпура и артралгии.

Предметом дискуссий в зарубежных исследованиях является соотношение БШ-АЦА+ и ССД. Одни авторы считают БШ-АЦА+ субтипом заболевания [23], другие — «переходной» формой между «классической» БШ и лимитированной формой ССД [28]. По нашим данным, из 119 пациентов с БШ-АЦА+ достоверные признаки ССД обнаружены только у 37 (31%), и эти больные были исключены из анализа. Из 82 пациентов с БШ-АЦА+, не имеющих достоверных признаков ССД, более чем у трети имел место ФР (в подавляющем большинстве случаев — с капилляроскопическими изменениями склеродермического типа), что существенно выше, чем в контрольной группе. Это может свидетельствовать о повышенном риске развития ССД [18]. Другие характерные для ССД признаки в основной группе практически не встречались. Легочная артериальная гипертензия не выявлена ни у одного пациента из группы БШ-АЦА+. В литературе часто используются термины «перекрестный синдром», а также «синдром Шёгрена при ССД». Однако если оба диагноза установлены в соответствии с имеющимися критериями и доказана нозологическая самостоятельность каждого из них,

то данный случай необходимо трактовать как сочетание двух заболеваний.

Ранее предполагалось, что MALT-лимфомы при БШ развиваются из В-лимфоцитов, секретирующих РФ [32]. При этом в настоящем исследовании при БШ-АЦА+ только 14,3% пациентов с лимфомами имели повышение уровня РФ, а частота лимфом при БШ-АЦА+ и БШ-АЦА— была практически одинаковой (17% и 15,6% соответственно). Пациенты с лимфомами в группе БШ-АЦА— отличались статистически значимо более выраженной лабораторной активностью (наличие РФ, анти-Ro, анти-La, гипоккомплементами, анемии, лейкопении, гипергаммаглобулинемии, повышение СОЭ, уровней СРБ и 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 слезных желез, стойким увеличением ОУСЖ, а также минимальным количеством системных проявлений. В большинстве случаев лимфомы носили несекретирующий характер, поэтому отсутствие моноклональной секреции в крови не исключает наличие лимфомы, и при стойком увеличении слюнных/слезных желез требуется проведение биопсии для ее исключения. Также в группе БШ-АЦА+ у пациентов с лимфомами в 100% случаев обнаружено статистически значимое снижение числа CD19+ -клеток в периферической крови. Не исключено, что в будущем, после более тщательных исследований, этот феномен может быть расценен как новый предиктор развития лимфом при БШ и показание для обязательного проведения биопсии при увеличении больших слюнных желез.

Таким образом, БШ-АЦА+ в значительной степени отличается от БШ-АЦА— по клиническим и лабораторным параметрам, однако также характеризуется повышенным риском возникновения ЛПЗ и, по всей видимости, является самостоятельным субтипом БШ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорара за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Сафонова ТН, Васильев ВИ, Лихванцева ВГ. Синдром Шёгрена: руководство для врачей. М.;2013:1-599. [Safonova TN, Vasiliev VI, Likhvantseva VG. Sjögren's syndrome: Guidelines for physicians. Moscow;2013:1-599 (In Russ.).]
- Fox RI, Fox CM (eds). Sjogren's syndrome: Practical guidelines to diagnosis and therapy. 2011. doi: 10.1007/978-1-60327-957-4
- Mariette X, Criswell LA. Primary Sjogren's syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(10):931-939. doi: 10.1056/NEJMcп1702514
- Васильев ВИ. Лимфопролиферативные заболевания и синдром Сьегрена. *Терапевтический архив.* 1978;9:108-114. [Vasiliev VI. Lymphoproliferative diseases and Sjogren's syndrome. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive.* 1978;9:108-114 (In Russ.).]
- Васильев ВИ, Пробатова НА, Тупицын НН, Варламова ЕЮ, Логвиненко ОА, Ковригина АМ, и др. Лимфопротиферативные заболевания при болезни Шегрена. *Онкогематология.* 2007;3:16-26. [Vasiliev VI, Probatova NA, Tupitsyn NN, Varlamova EYu, Logvinenko OA, Kovrigina AM, et al. Lymphoproliferative diseases in Sjogren's syndrome. *Onkogematologia = Oncohematology.* 2007;3:16-26 (In Russ.).]
- Васильев ВИ. MALT-лимфомы при болезни Шегрена. *Терапевтический архив.* 2006;1:45-52. [Vasiliev VI. MALT lymphomas in Sjogren's syndrome. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic Archive.* 2006;1:45-52 (In Russ.).]
- Городецкий ВР, Васильев ВИ, Пробатова НА, Тупицын НН, Кондратьева ТТ, Шолохова ЕН, и др. Лимфомы у больных с синдромом Шегрена. *Клиническая медицина.* 2003;1:10-13. [Gorodetskiy VR, Vasiliev VI, Probatova NA, Tupitsyn NN, Kondratyeva TT, Sholokhova EN, et al. Lymphomas in patients

- with Sjögren's syndrome. *Klinicheskaya meditsina = Clinical medicine*. 2003;1:10-13 (In Russ.).
8. Логвиненко ОА, Васильев ВИ. Неходжкинские лимфомы при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(5):71-82. [Logvinenko OA, Vasiliev VI. Non-Hodgkin's lymphomas in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(5):71-82 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-1464
 9. Fayyaz A, Kurien BT, Scofield RH. Autoantibodies in Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Amer*. 2016;42(3):419-434. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.002
 10. Baer AN, Medrano L, McAdams-DeMarco M, Gniadek TJ. 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 Res (Hoboken)*. 2016;68(10):1554-1559. doi: 10.1002/acr.22859
 11. Nakamura H, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N, Okada A, Tamai M, et al. Anti-centromere 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
 12. Tinazzi E, Patuzzo G, Lunardi C. Autoantigens and autoantibodies in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Sjögren's Syndrome*. 2016:141-156. doi: 10.1016/B978-0-12-803604-4.00009-5
 13. Vlachoyiannopoulos PG, Drosos AA, Wiik A, Moutsopoulos HM. Patients with anticentromere antibodies, clinical features, diagnoses and evolution. *Br J Rheumatol*. 1993;32(4):297-301. doi: 10.1093/rheumatology/32.4.297
 14. 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 systemic sclerosis: 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
 15. Villalta D, Imbastro T, Di Giovanni S, Lauriti C, Gabini M, Turi MC, et al. Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):114-120. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.005
 16. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. (eds). WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues; 4th ed. Lyon;2017:1-523.
 17. Насонов ЕЛ (ред.). Ревматология. Российские клинические рекомендации. М;2017: 456. [Nasonov EL (ed.). *Rheumatology. Russian clinical recommendations*. Moscow;2017:456 (In Russ.)].
 18. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-1755. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
 19. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1981;1(5):431-435. doi: 10.1002/hep.1840010511
 20. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. 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
 21. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Федосына ЕА, Бессонова ЕН, Пирогова ИЮ, и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложненной цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):71-102. [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov CS, Fedosyina YA, Bessonova YN, Pirogova IYU, et al. Treatment of liver cirrhosis complications: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and Russian gastroenterological association. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):71-102 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-71-102
 22. Baldini C, Mosca M, Della Rossa A, Pepe P, Notarstefano C, Ferro F, 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):272-280.
 23. Lee KE, Kang JH, Lee JW, Wen L, Park DJ, Kim TJ, et al. Anticentromere antibody-positive Sjögren's syndrome: A distinct clinical subgroup? *Int J Rheum Dis*. 2015;18(7):776-782. doi: 10.1111/1756-185X.12684
 24. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. 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 (Hoboken)*. 2012;64(4):475-487. doi: 10.1002/acr.21591
 25. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(1):35-45. doi: 10.1002/art.39859
 26. 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):2238-2244.
 27. Caramaschi P, Biasi D, Carletto A, Manzo T, Randon M, Zeminian S, et al. Sjögren's syndrome with anticentromere antibodies. *Rev Rhum Engl Ed*. 1997;64(12):785-788.
 28. Bournia VK, Diamanti KD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Anticentromere antibody positive Sjögren's syndrome: A retrospective descriptive analysis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R47. doi: 10.1186/ar2958
 29. Salliot C, Gottenberg JE, Bengoufa D, Desmoulin F, Miceli-Richard C, Mariette X. Anticentromere antibodies identify patients with Sjögren's syndrome and autoimmune overlap syndrome. *J Rheumatol*. 2007;34(11):2253-2258.
 30. Kitagawa T, Shibasaki K, Toya S. Clinical significance and diagnostic usefulness of anti-centromere antibody in Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2012;31(1):105-112. doi: 10.1007/s10067-011-1789-z
 31. Yan SM, Zeng XF, Zhao Y, Zhang FC, Dong Y. A clinical analysis of primary Sjögren's syndrome with anticentromere antibodies. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2008;47(4):296-299.
 32. 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):1007-1010. doi: 10.1136/ard.60.11.1007

Чальцев Б.Д. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4188-3578>

Васильев В.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1425-8622>

Пальшина С.Г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3389-7064>

Торгашина А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>

Сокол Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2191-9361>

Хван Ю.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2314-1466>

Родионова Е.Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6123-2679>

Сафонова Т.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4601-0904>