

Характеристика клинических, лабораторных и иммунологических проявлений у пациентов с болезнью Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами

Чальцев Б.Д.¹, Васильев В.И.², Пальшина С.Г.¹, Торгашина А.В.¹, Сокол Е.В.¹, Хван Ю.И.¹, Родионова Е.Б.³, Сафонова Т.Н.⁴, Лапин С.В.⁵, Ткаченко О.Ю.⁵, Мазинг А.В.⁵

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²Клиника МЕДСИ, Москва; ³ООО «Лечебный центр», Москва; ⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва; ⁵ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 123056, Москва, Грузинский переулок, 3А;

³Россия, 119021, Москва, ул. Тимура Фрунзе, 15/1; ⁴Россия, 119021, Москва, ул. Россолимо, 11А;

⁵Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Цель исследования — изучение клинических и лабораторных особенностей у пациентов с болезнью Шёгрена (БШ), позитивных по антицентромерным антителам (АЦА), а также чувствительности разных методов определения АЦА, разработка алгоритма дифференциальной диагностики у АЦА-позитивных пациентов.

Пациенты и методы. В ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» под наблюдением находилось 136 высокопозитивных по АЦА пациентов. Для диагностики БШ использовались отечественные критерии 2001 г., системной склеродермии (ССД) — критерии ACR/EULAR 2013 г., первичного билиарного холангита (ПБХ)/эпителиита билиарных протоков в рамках БШ — рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени. Диагностика лимфом осуществлялась на основании исследований биоптатов пораженных органов согласно классификации ВОЗ. БШ диагностирована у 119 пациентов, ССД — у 49 (у 37 в сочетании с БШ и у 12 — изолированная ССД), ПБХ/эпителиит билиарных протоков — у 23 (во всех случаях в сочетании с БШ и/или ССД), 5 пациентов были исключены из исследования. В дальнейший анализ вошел 131 АЦА-позитивный пациент. Больные были разделены на три группы: БШ (n=82, или 62,6%); БШ + ССД (n=37, или 28,24%); ССД (n=12, или 9,16%).

Результаты и обсуждение. Аутоантитела к центромерному пептиду (CENP) А и CENP-В в одинаковых титрах выявлены у всех АЦА-позитивных пациентов независимо от диагноза. При сравнительном анализе трех групп пациентов статистически значимых различий в частоте лабораторных отклонений не выявлено. Характерные для классической БШ признаки — ревматоидный фактор (РФ), антитела к Ro и La, лейкопения, повышение СОЭ, гипергаммаглобулинемия, увеличение уровня IgG/IgA — обнаружены у незначительной части пациентов. Частота и выраженность железистых проявлений при БШ и БШ + ССД не различались. ПБХ/эпителиит билиарных протоков имелся у 17,5% АЦА-позитивных пациентов (в большинстве случаев позитивных по антимитохондриальным антителам), статистически значимых различий в его частоте между группами не обнаружено. Другие внежелезистые проявления при БШ и БШ + ССД выявлены у меньшего числа пациентов. Все проявления склеродермического спектра при ССД и БШ + ССД встречались чаще, чем при БШ. Легочная артериальная гипертензия не диагностирована ни у одного пациента из группы БШ. MALT-лимфомы обнаружены у 19 АЦА-позитивных пациентов. Они встречались только у пациентов с БШ, в группе ССД лимфом не было. MALT-лимфомы развивались в первые 10 лет после начала БШ. Трансформация MALT-лимфомы в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому наблюдалась у 2 пациентов. Основными признаками лимфом у пациентов с БШ были: стойкое увеличение околушных слюнных желез, снижение уровня С4-компонента комплемента, а также CD19+ клеток в периферической крови, криоглобулинемический васкулит, моноклональная секреция в сыворотке крови, лимфоидная инфильтрация малых слюнных желез >4 фокуса, а также тяжелое поражение слюнных и слезных желез.

Заключение. БШ, ассоциированная с АЦА, является самостоятельным субтипом заболевания, отличающимся повышенным риском возникновения ССД, ПБХ и MALT-лимфом, низкой частотой характерных для классической БШ системных проявлений и лабораторных признаков. При БШ, независимо от выявляемого типа антител и наличия или отсутствия внежелезистых проявлений, прогрессирует поражение слюнных и слезных желез, что нередко приводит к развитию лимфом, поэтому терапия, способная предотвратить возникновение данного осложнения, должна быть инициирована сразу после установления диагноза БШ. Выявленные в настоящем исследовании признаки лимфопролиферации должны учитываться у всех АЦА-позитивных пациентов с БШ для ранней диагностики лимфоидных опухолей до назначения терапии. Приведен алгоритм дифференциальной диагностики при серопозитивности по АЦА. Определение аутоантител к CENP-А и CENP-В не позволяет осуществлять дифференциальную диагностику у АЦА-позитивных пациентов.

Ключевые слова: антицентромерные антитела; болезнь Шёгрена; системная склеродермия; первичный билиарный холангит; лим-пролиферативные заболевания; МАЛТ-лимфома.

Контакты: Богдан Дмитриевич Чальцев; bodya92@inbox.ru

Для ссылки: Чальцев БД, Васильев ВИ, Пальшина СГ и др. Характеристика клинических, лабораторных и иммунологических проявлений у пациентов с болезнью Шёгрена, ассоциированной с антицентромерными антителами. Современная ревматология. 2020;14(4):50–59. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-50-59

Characteristics of clinical, laboratory, and immunological manifestations in patients with anticentromere antibody-associated Sjögren's disease

Chaltsev B.D.¹, Vasilyev V.I.², Palshina S.G.¹, Torgashina A.V.¹, Sokol E.V.¹, Khvan Yu.I.¹, Rodionova E.B.³, Safonova T.N.⁴, Lapin S.V.⁵, Tkachenko O.Yu.⁵, Mazing A.V.⁵

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²MEDSI Clinic, Moscow; ³ООО «Treatment Center». Moscow; ⁴Research Institute of Eye Diseases, Moscow; ⁵Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²3A, Gruzinsky Lane, Moscow 123056, Russia; ³15/1, Timur Frunze St., Moscow 119021, Russia; ⁴11A, Rossolimo St., Moscow 119021, Russia; ⁵6–8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia

Objective: to study clinical and laboratory features in patients with anticentromere antibody (ACA)-positive Sjögren's disease (SD), as well as the sensitivity of different methods for determination of ACA, and to elaborate an algorithm for differential diagnosis in ACA-positive patients.

Patients and methods. The V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology followed up 136 patients who were highly positive for ACA. The investigators used the 2001 Russian criteria for the diagnosis for SD; the 2013 ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) criteria for that of scleroderma systematica (SDS); the guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases, the Russian Gastroenterological Association, and the Russian Society for the Study of the Liver for that of primary biliary cholangitis (PBC)/biliary duct epitheliitis in the presence of SD. Lymphomas were diagnosed by biopsies of affected organs according to the WHO classification. SD was diagnosed in 119 patients; SDS in 49 cases (37 with SDS concurrent with SD and 12 with isolated SDS), PBC/biliary duct epitheliitis in 23 (all cases with PBC/biliary duct epitheliitis concurrent with SD and/or SDS); 5 patients were excluded from the investigation. Further analysis included 131 ACA-positive patients. The patients were divided into three groups: SD (n=82 or 62.6%); SD+SDS (n=37 or 28.24%); SDS (n=12 or 9.16%).

Results and discussion. Autoantibodies to centromere peptide (CENP) A and CENP-B in the same titers were detected in all ACA-positive patients, regardless of diagnosis. Comparative analysis of three patient groups revealed no statistically significant differences in the frequency of laboratory deviations. The signs characteristic of classical SD (rheumatoid factor (RF)), anti-Ro and anti-La antibodies, leukopenia, higher ESR values, hypergammaglobulinemia, and elevated IgG/IgA levels) were found in a small proportion of patients. The frequency and severity of glandular manifestations did not differ in SD and SD + SDS. PBC/biliary duct epitheliitis was present in 17.5% of ACA-positive patients (in most antimitochondrial antibody-positive cases); no statistically significant differences in its frequency were found between the groups. Other extraglandular manifestations in SD and SD + SDS were identified in a smaller number of patients. All sclerodermic spectrum manifestations were more common in SD and SD + SDS than in BS. Pulmonary arterial hypertension was not diagnosed in any patient from the SD group. MALT lymphomas were detected in 19 ACA-positive patients. Those were present only in BS patients and absent in the SDS group. MALT lymphomas developed in the first 10 years after the onset of SD. The transformation of MALT lymphoma into diffuse large B-cell lymphoma was observed in 2 patients. The main signs of lymphomas in SD patients were persistent parotid salivary gland enlargement, decreased levels of complement C4 and peripheral blood CD19+ cells, as well as cryoglobulinemic vasculitis, serum monoclonal secretion, lymphoid infiltration in the minor salivary glands (a focus score of >4), and severe damage to the salivary and lacrimal glands.

Conclusion. ACA-associated SD is an independent disease subtype characterized by an increased risk for SDS, PBC, and MALT lymphomas and by a low frequency of the systemic manifestations and laboratory signs characteristic of classical SD. Regardless of the detected type of antibodies and the presence or absence of extraglandular manifestations, damage to the salivary and lacrimal glands progresses in SD, which often leads to lymphomas; therefore, the therapy that may prevent this complication should be initiated as soon as possible after SD diagnosis. The lymphoproliferation signs identified in this investigation should be taken into account in all ACA-positive patients with SD for the early diagnosis of lymphoid tumors before therapy is prescribed. An algorithm for differential diagnosis in seropositivity for ACA is presented. Determination of autoantibodies to CENP-A and CENP-B does not allow the differential diagnosis in ACA-positive patients.

Keywords: anticentromere antibodies; Sjögren's disease; scleroderma systematica; primary biliary cholangitis; lymphoproliferative diseases; MALT lymphoma.

Contact: Bogdan Dmitrievich Chaltsev; bodya92@inbox.ru

For reference: Chaltsev BD, Vasilyev VI, Palshina SG, et al. Characteristics of clinical, laboratory, and immunological manifestations in patients with anticentromere antibody-associated Sjögren's disease. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):50–59. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-50-59

Болезнь Шёгрена (БШ) занимает второе место после ревматоидного артрита (РА) среди системных ревматических заболеваний (РЗ) по распространенности в популяции [1–3]. Также среди всех РЗ в большинстве случаев именно БШ является компонентом полиаутоиммунных состояний [4], т. е. сочетается с РА, системной красной волчанкой (СКВ), системной склеродермией (ССД). При этом наиболее широко используемые в лечении РА, СКВ, ССД глюкокортикоиды, метотрексат, аминохинолиновые препараты, азатиоприн, лефлуномид, сульфасалазин не позволяют остановить прогрессирование БШ и не снижают частоту развития лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) при БШ [5–7]. Поэтому выявление БШ у пациентов с другими РЗ непременно должно отражаться на выборе терапевтической тактики. В связи с этим значение диагностики и лечения БШ в практике ревматолога крайне высоко.

Иммунологической «визитной карточкой» БШ являются антитела к Ro (анти-Ro) и La (анти-La), выявляемые у 60–80% больных [8], однако описаны субтипы БШ, при которых они могут отсутствовать [9–11]. Одним из таких субтипов является БШ, ассоциированная с антицентромерными антителами (АЦА). Хотя данный субтип заболевания был впервые описан еще в XX в. [12] и встречается в 3–27% случаев БШ [10], до сих пор АЦА-положительным пациентам зачастую не проводится обследование для исключения БШ ввиду того, что АЦА расцениваются как высокоспецифичный маркер лимитированной формы ССД [13, 14]. Серопозитивность по АЦА обнаруживают с помощью непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) на Нер-2-клетках. При позитивности сыворотки по АЦА антинуклеарный фактор (АНФ) имеет центромерный тип свечения [15]. С целью дальнейшего определения конкретного аутоантигена для АЦА проводится иммуноферментный анализ (ИФА) либо иммуноблоттинг.

Аутоантигенами для АЦА могут являться 8 центромерных рибонуклеопротеинов с различной молекулярной массой (А, В, С, D, E, F, H, O) [4] и гетерохроматиновый белок 1 (НР1а) [16, 17]. Основным аутоантигеном, реагирующим практически со всеми АЦА-положительными сыворотками, считается центромерный пептид (СЕНР) В [15]. Аутоантитела к СЕНР-А, -В, -С, -D, -E и -O выявлялись при ССД, к СЕНР-В, -С, -H и -НР1а – при БШ, к СЕНР-F – при опухолях [10, 16]. В большинстве случаев у пациентов с АЦА-положительной ССД одновременно обнаруживаются аутоантитела как к СЕНР-А, так и к СЕНР-В вследствие перекрестной реактивности эпитопов данных белков [18]. А.С. Gelber и соавт. [19] при сравнении эпитопной специфичности АЦА у пациентов с БШ и ССД показали, что сыворотки пациентов с БШ и АЦА позитивны по аутоантителам к СЕНР-С, а сыворотки пациентов с ССД и АЦА – по аутоантителам как к СЕНР-В, так и СЕНР-С. В исследовании N. Тапака и соавт. [16] также проведено сравнение АЦА-положительных сывороток пациентов с БШ и ССД и установлена высокая частота аутоантител к СЕНР-В и при БШ, и при ССД. Однако при БШ достоверно чаще, чем при ССД, выявлялись аутоантитела к СЕНР-С и НР1а, на основании чего авторы сделали вывод, что БШ, ассоциированная с АЦА, является субтипом БШ, не зависящим от ССД. При этом некоторые авторы отмечают, что НРИФ обладает высокой чувствительностью в отношении антител к СЕНР-В, однако может не определять аутоантитела к

другим центромерным протеинам (например, к СЕНР-С) [10, 19].

Цель исследования – изучение клинических и лабораторных особенностей у позитивных по АЦА пациентов с БШ, а также чувствительности разных методов определения АЦА, разработка алгоритма дифференциальной диагностики у АЦА-положительных пациентов.

Пациенты и методы. В длительное проспективное исследование включено 136 АЦА-положительных пациентов (130 женщин, 6 мужчин), наблюдавшихся в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 1998 по 2019 г. Критерием включения служило наличие высокого уровня АЦА (>3 норм). Серопозитивность по АЦА оценивали с помощью НРИФ на Нер-2-клетках, а также ИФА (ИФА + антитела к СЕНР-В). У 28 из 136 пациентов выполнен иммуноблоттинг с определением антител к СЕНР-А и СЕНР-В.

Всех пациентов осматривал ревматолог, проводилось также иммунологическое (определение антиядерных аутоантител, ревматоидного фактора – РФ, – СРБ, иммуноглобулинов, С3/С4-компонентов комплемента), стоматологическое (УЗИ слюнных желез, сиалометрия, сиалогграфия, биопсия малых слюнных желез – МСЖ – и околоушных слюнных желез – ОУСЖ – или поднижнечелюстных слюнных желез – ПНЧСЖ – при наличии значительного их увеличения) и офтальмологическое (стимулированный тест Ширмера, проба Норна, окраска эпителия конъюнктивы и роговицы витальными красителями, УЗИ орбит при увеличении слезных желез) обследование для выявления железистых проявлений БШ, а также рентгенологическое, функциональное и лабораторное обследование для диагностики внежелезистых проявлений БШ и сочетанных РЗ. Диагноз БШ устанавливали на основании отечественных критериев 2001 г. [20]. Для оценки соответствия пациентов международным классификационным критериям использовали критерии БШ АСР (American College of Rheumatology) 2012 г. [21] и АСР/ЕULAR (European League Against Rheumatism) 2016 г. [22], критерии ССД АСР/ЕULAR 2013 г. [23]. Диагностику первичного билиарного холангита (ПБХ)/эпителиита билиарных протоков при БШ осуществляли на основании оценки течения заболевания, функции печени, результатов определения антимитохондриальных антител (АМА), а также морфологического исследования биоптатов печени, согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению заболеваний печени [24], Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени [25]. Диагноз МАЛТ-лимфомы слюнных желез устанавливали на основании данных гистологического и иммуногистохимического исследований, а также полимеразной цепной реакции с определением В-клеточной клоналности биоптатов пораженных органов в соответствии с критериями диагностики гемопоэтических опухолей ВОЗ [26]. При длительном наблюдении 136 АЦА-положительных пациентов БШ диагностирована у 119, ССД – у 49 (у 37 в сочетании с БШ и у 12 изолированная ССД), ПБХ/эпителиит билиарных протоков – у 23 (во всех случаях в сочетании с БШ и/или ССД). Исключены из дальнейшего анализа 1 пациентка с IgG4-связанным системным заболеванием (IgG4-ССЗ) с локализацией поражения в придаточных пазухах носа, мочевом пузыре, уретре, подкожной жировой клетчатке, а также 4 пациента, у которых диагностировать какое-либо

заболевание не удалось (рис. 1). Таким образом, в дальнейшее исследование вошел 131 АЦА-позитивный пациент.

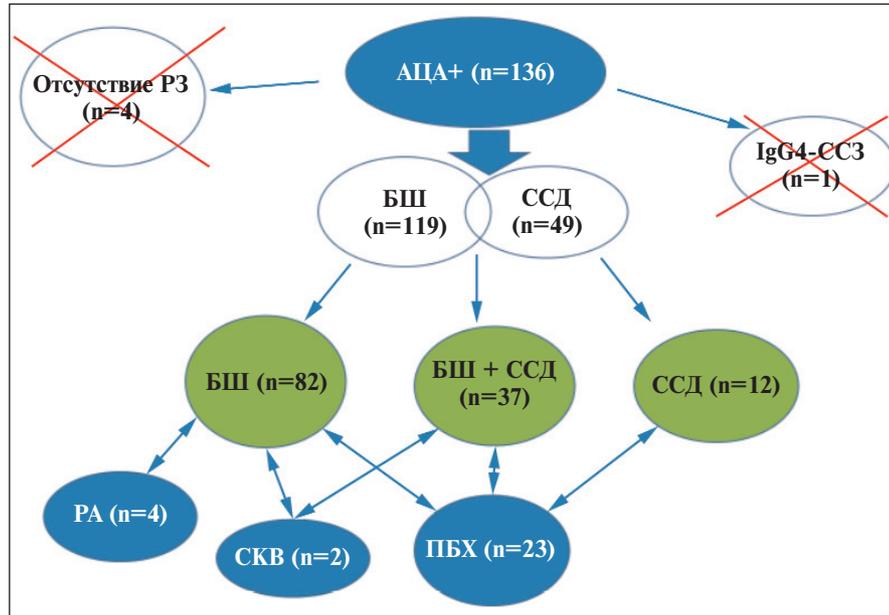


Рис. 1. Структура диагнозов у АЦА-позитивных пациентов
Fig. 1. Structure of diagnoses in ACA-positive patients

Больные были разделены на три группы: 1-ю группу, самую многочисленную, составили 82 (62,6%) пациента с БШ; 2-ю — 37 (28,24%) пациентов с сочетанием БШ и ССД; 3-ю — 12 (9,16%) пациентов с ССД. В этих группах сравнивали клинические и лабораторные проявления, оценивали частоту лимфом и клинико-лабораторные характеристики пациентов с лимфомами и без таковых.

Количественные переменные представлены в виде среднего арифметического (M), стандартного отклонения (δ), медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для количественных переменных проводили тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использованы: критерий Пирсона χ^2 (анализ таблиц сопряженности), непарный t-критерий Стьюдента. Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, использовали непарметрические тесты: U-тест Манна–Уитни, критерий Краскела–Уоллиса. Для определения взаимного влияния показателей применяли корреляционный анализ Спирмена. Вычисления выполняли на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA).

Результаты. Для оценки значения определения CENP-A и CENP-B в дифференциальной диагностике АЦА-позитивных пациентов у 28 из них был осуществлен иммуноблоттинг с выявлением аутоантител к CENP-A и CENP-B. У 26 из этих 28 пациентов имелась БШ, у 7 — ССД, у 7 — признаки ПБХ/эпителиита билиарных протоков. У 2 пациентов признаков аутоиммунных заболеваний не было. У 1 из них впоследствии развился феномен Рейно (ФР). У всех пациентов по данным НРИФ на Нер-2-клетках выявлены высокие

значения АНФ (от 1:2560 до 1:10 240). Во всех случаях АНФ имел центромерное свечение, а в 6 — также митохондриальное свечение. Позитивность по АМА при проведении ИФА обнаружена только у 3 из этих 6 больных. У всех пациентов при ИФА выявлены антитела к CENP-B. По данным иммуноблоттинга все 28 пациентов независимо от диагноза были высокопозитивны по антителам к CENP-A и CENP-B.

Во всех трех исследуемых группах (БШ, БШ + ССД и ССД) преобладали женщины, возраст пациентов с БШ и БШ + ССД был несколько выше, чем больных ССД ($49,7 \pm 11,7$; $47,5 \pm 10,9$ и $39,2 \pm 9,9$ года соответственно). Ме длительности БШ до выявления ЛПЗ в первых двух группах не различалась и составляла 8,5 года.

Все пациенты были серопозитивны по АНФ (табл. 1). Характерные для классической БШ лейкопения, РФ, анти-Ro, анти-La, повышение СОЭ, гипергаммаглобулинемия, повышение уровня IgG/IgA выявлены у небольшого числа пациентов. При сравнительном анализе лабораторных отклонений значимых различий в трех группах не отмечено, за исключением отсутствия анти-Ro и анти-La в группе ССД.

При анализе железистых проявлений БШ значимых различий между группами БШ и БШ + ССД не установлено. Выраженность лимфоидной инфильтрации МСЖ у этих пациентов также не различалась. Международным классификационным критериям БШ ACR 2012 г. и ACR/EULAR 2016 г. соответствовали 76,5 и 79,4% пациентов из группы БШ соответственно и 61,1% пациентов из группы БШ + ССД. Тяжелые нарушения функции слюнных/слезных желез и значительные изменения по данным сиалографии и биопсии МСЖ при БШ и БШ + ССД наблюдались одинаково часто. Биопсия значительно увеличенных больших слюнных желез позволила диагностировать ЛПЗ во всех 24 случаях: было обнаружено формирование МАЛТ-ткани у 5 и МАЛТ-лимфом у 19 пациентов. Значимых различий в частоте выявления ЛПЗ при БШ и БШ + ССД не отмечалось.

Выраженная лимфоидная инфильтрация (>4 фокуса) наиболее часто наблюдалась у пациентов с ЛПЗ. При БШ все железистые проявления выявлялись значимо чаще, чем при ССД. Хотя жалобы на сухость во рту предъявляли 41,7%, а на сухость глаз — 25% пациентов с ССД, объективных признаков поражения слюнных и слезных желез не было ни у одного из них. Биопсия МСЖ в группе ССД не проводилась, поэтому оценка их соответствия международным классификационным критериям БШ, для использования которых данная процедура является необходимой, не осуществлялась. МАЛТ-лимфома слюнных желез, диагностированная в группе БШ у 17% пациентов, при ССД не выявлена.

В группах БШ и БШ + ССД с одинаковой частотой обнаруживался ПБХ, который в некоторых случаях трактовался нами как эпителиит билиарных протоков при БШ. Дру-

Таблица 1. Частота лабораторных изменений у пациентов трех групп, n (%)
Table 1. Frequency of laboratory changes in patients of three groups, n (%)

Признак	БШ (n=82)	БШ + ССД (n=37)	ССД (n=12)
АНФ Нер-2 ($\geq 1/320$)	82 (100)	37 (100)	12 (100)
АМА	16 (27)	9 (36)	2 (50)
РФ	18 (21,95)	11 (29,73)	1 (8,33)
Анти-Ro	29 (35,37)	8 (21,62)	0*
Анти-La	7 (8,54)	3 (8,11)	0
Анти-РНП70	0	3 (16,67)	1 (11)
Анти-Scl70	0	0	0
Снижение уровня:			
С3	7 (8,54)	4 (11,43)	0
С4	10 (12,2)	9 (25,71)	1 (12,5)
Гипергаммаглобулинемия	14 (17)	2 (5,41)	1 (8,3)
Повышение уровня:			
IgG	10 (12,2)	1 (3)	0
IgM	20 (24,39)	8 (32)	2 (40)
IgA	14 (17)	4 (12,5)	1 (20)
СРБ	6 (7,32)	6 (16,22)	0
Криоглобулинемия	5 (12,5)	2 (10,53)	0
Моноклональная секреция	4 (12,5)	2 (20)	–
Анемия	7 (8,5)	5 (13,5)	2 (16,7)
Лейкопения	8 (9,7)	2 (5,4)	0
Тромбоцитопения	6 (7,3)	1 (2,7)	1 (8,33)
Повышение СОЭ	12 (14,6)	6 (16,22)	4 (33)

Примечание. Анти-РНП70 – антитела к рибонуклеопротеину 70; анти-Scl70 – антитела к топоизомеразе 1. Здесь и в табл. 2: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой БШ.

Note. anti-RNP-70 – antibodies to ribonucleoprotein 70; anti-Scl 70 antibodies – anti-topoisomerase 1 antibodies. Here and in Table 2: * $p < 0.05$ compared with the SD group.

гие часто наблюдаемые при классической БШ системные проявления такие, как поражение периферической нервной системы, гипергаммаглобулинемическая пурпура, поражение почек, были диагностированы у единичных пациентов (табл. 2). Интерстициальное поражение легких (ИПЛ), артрит и артралгии значимо чаще выявлялись у пациентов с БШ + ССД. У пациентов с ССД значимо более часто, чем при БШ, имелись ИПЛ, перикардит и артрит, значимых различий в частоте ПБХ и других внежелезистых проявлений не отмечено.

Признаки, условно отнесенные нами к изменениям склеродермического спектра, при БШ + ССД и ССД встречались значимо чаще, чем при БШ. Отек кистей, склеродактилия, проксимальная склеродерма, язвочки/рубчики не выявлены в группе БШ. ФР наблюдался только у трети из них. В 77% случаев он сопровождался капилляроскопическими изменениями склеродермического типа. Они также определялись у 3 пациентов с БШ без ФР. У всех пациентов с БШ отмечалось легкое течение ФР без образования язвочек или рубчиков. ИПЛ имелось у небольшой части пациентов, при этом в группах БШ + ССД и ССД статистически значимо чаще, чем в группе БШ (16,2; 18,8 и 2,8% соответ-

ственно). Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) в группе БШ не встречалась, в группе БШ + ССД она обнаружена у 18,9%, а в группе ССД – у 8,3% больных. Таким образом, классификационным критериям ССД ACR/EULAR 2013 г. не соответствовал ни один пациент из группы БШ.

МАЛТ-лимфомы диагностированы у 19 АЦА-позитивных пациентов: у 14 (17%) из группы БШ и у 5 (13,5%) из группы БШ + ССД, в группе ССД лимфом не было. Трансформация МАЛТ-лимфомы в диффузную В-клеточную крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) выявлена у 2 пациентов (у 1 с БШ и у 1 с БШ + ССД). Сравнительная характеристика пациентов с лимфомами и без них приведена в табл. 3. У пациентов с БШ и лимфомами статистически значимо более часто выявлялись стойкое увеличение ОУСЖ, снижение уровня С4-компонента комплемента и числа CD19+ клеток в периферической крови, криоглобулинемический васкулит, лимфоидная инфильтрация МСЖ >4 фокуса, а также тяжелые ксеростомия и гипоплакия по сравнению с пациентами с БШ без лимфом. РФ и анти-Ro присутствовали только у четверти пациентов с лимфомами, и частота их не отличалась от таковой у пациентов без лимфом. Встречаемость повышенных уровней иммуноглобулинов в исследуемых группах также не различалась. Только 20% лимфом имели секреторный характер, и частота выявления моноклональной секреции в группах с

лимфомами и без них не различалась. Анемия, лейкопения, тромбоцитопения, повышение СОЭ, гипергаммаглобулинемия обнаруживались в исследуемых группах в одинаковом числе случаев. У пациентов с лимфомами несколько чаще выявлялись рецидивирующий паротит и лимфаденопатия, однако эти различия не достигали статистической значимости. Различий в частоте таких внежелезистых проявлений, как ФР, артрит и артралгии, плеврит/перикардит, невропатия, поражение почек, гипергаммаглобулинемическая пурпура, не отмечено.

Обсуждение. Низкая частота выявления характерных для классического варианта БШ иммунологических и лабораторных параметров при БШ, ассоциированной с АЦА, приводит к гиподиагностике этого субтипа заболевания. По данным нашего исследования, в позитивных по АЦА группах БШ и БШ + ССД только 79,4 и 61,1% пациентов соответственно удовлетворяли классификационным критериям БШ ACR/EULAR 2016 г., тогда как отечественным классификационным критериям [20] соответствовали 100% пациентов. Также в настоящем исследовании при анализе иммунологических параметров существенных различий, позволяющих осуществлять дифференциальную диагностику, ме-

жду группами не выявлено, что указывает на необходимость обследования всех АЦА-позитивных пациентов для исключения БШ. Для этого целесообразно не только определение стандартных иммунологических показателей, но и проведение всех стоматологических и офтальмологических тестов, используемых для диагностики БШ.

Риск развития лимитированной формы ССД при АЦА-позитивной БШ, по данным литературы, составляет 25% [9, 16]. В настоящем исследовании у 37 из 119 АЦА-позитивных пациентов с БШ диагностирована лимитированная ССД, а более трети пациентов из группы изолированной БШ (36,7%) имели ФР с капилляроскопическими изменениями склеродермического типа, что указывает на повышенный риск развития лимитированной ССД в будущем [27]. В группе пациентов с изолированной БШ мы не наблюдали ни одного случая ЛАГ, которая в группе БШ + ССД зафиксирована в 18,9% случаев. ИПЛ в группах БШ + ССД и ССД встречалось достоверно чаще, чем в группе БШ (в 16,2; 18,8 и 2,8% случаев соответственно). Таким образом, при АЦА-позитивной БШ требуется длительное динамическое наблюдение и настороженность в отношении развития признаков ССД, в том числе ЛАГ и ИПЛ.

Также в настоящем исследовании у 26% пациентов с АЦА при длительном наблюдении были диагностированы холестатические заболевания печени, среди которых встречались как ПБХ, в некоторых случаях сопровождающийся прогрессированием в цирроз печени, так и легкие непрогрессирующие случаи эпителиита билиарных протоков при БШ. Другие внежелезные проявления, характерные для классической БШ (поражение почек, легких, невропатия, гипергаммаглобулинемическая пурпура), выявлялись у небольшого числа больных. Таким образом, основными системными проявлениями в группе пациентов с БШ и АЦА были признаки лимитированной формы ССД (наиболее часто ФР с капилляроскопическими изменениями склеродермического типа) и ПБХ/эпителиит билиарных протоков при БШ.

Несмотря на особенности течения БШ и низкую частоту выявления РФ при позитивности по АЦА (в настоящем исследовании 22 и 29,7% при БШ и БШ + ССД соответственно), наблюдалась высокая частота развития МАЛТ-лимфом слюнных желез в первые 10 лет после начала заболевания, как и при классической БШ (в нашем исследовании 17 и 13,5% при БШ и БШ + ССД соответственно). Основными признаками лимфом у позитивных по АЦА пациентов с БШ были стойкое увеличение ОУСЖ, снижение уровня С4-компонента комплемента и CD19+ клеток в периферической крови, криоглобулинемический васкулит, лимфоидная инфильтрация МСЖ >200 клеток в фокусе, а также тяжелые

Таблица 2. Частота внежелезных проявлений у пациентов трех групп, n (%)
Table 2. Frequency of extraglandular manifestations in patients of three groups, n (%)

Признак	БШ (n=82)	БШ + ССД (n=37)	ССД (n=12)
ПБХ/эпителиит билиарных протоков при БШ	13 (15,9)	8 (21,6)	2 (16,6)
АИГ	3 (3,6)	1 (2,7)	0
Невропатия	1 (1,2)	2 (5,4)	0
Лимфаденопатия	3 (3,6)	1 (2,7)	0
Поражение почек	2 (2,4)	1 (2,7)	0
ИПЛ	2 (2,78)	6 (16,2)*	2 (18)*
Плеврит	1 (1,2)	1 (2,7)	0
Перикардит	2 (2,4)	4 (10,8)	4 (33)*
Криоглобулинемический васкулит	5 (6,1)	1 (2,7)	0
Гипергаммаглобулинемическая пурпура	1 (1,2)	0	0
Артрит	5 (6,1)	8 (21,6)*	4 (33)*
Артралгии	23 (28)	23 (62,1)*	6 (50)
РА	4 (4,9)	0*	0
АИТ	7 (30,4)	2 (40)	—

Примечание. АИГ – аутоиммунный гепатит; АИТ – аутоиммунный тиреоидит.
Note. АИГ – autoimmune hepatitis; АИТ – autoimmune thyroiditis.

ксеростомия и гипоплакрия. Эти признаки ЛПЗ должны учитываться при диагностическом поиске у всех АЦА-позитивных пациентов с БШ для раннего выявления лимфоидных опухолей. До настоящего времени признаки лимфом и их морфологические/иммуноморфологические субтипы в группе пациентов с АЦА-позитивной БШ широко не освещались, описания носили единичный характер [28, 29]. В многочисленных работах, посвященных изучению БШ [30–41], стойкое увеличение ОУСЖ, снижение уровня С4-компонента комплемента, криоглобулинемический васкулит относятся к наиболее сильным предикторам развития лимфомы, что подтверждают и наши данные. Напротив, снижение числа CD19+ клеток в периферической крови ранее в литературе в качестве предиктора возникновения лимфомы при БШ не рассматривалось, в настоящем же исследовании все пациенты с лимфомами имели данный признак, в отличие от пациентов без них. Вероятно, снижение количества CD19+ лимфоцитов в периферической крови при В-клеточных лимфомах может быть связано с интенсивной пролиферацией данных клеток в органах-мишенях и, как следствие, с выведением их из периферической крови. Ранее мы рассматривали повышение уровня IgM при классическом варианте БШ как один из предикторов развития лимфом, в настоящем же исследовании уровни IgM у пациентов с лимфомами и без них не различались, что, вероятно, связано с наличием у некоторых больных ПБХ/эпителиита билиарных протоков при БШ, который также сопровождается повышением уровня IgM. Секретирующий характер лимфом отмечался только у 20% наших больных, что указывает на необходимость выполнения био-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 3. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных проявлений у пациентов с БШ с лимфомами и без них, n (%)
 Table 3. Comparative characteristics of clinical and laboratory manifestations in SD patients with and without lymphomas, n (%)

Признак	БШ + лимфома (n=19)	БШ без лимфомы (n=100)
РФ	5 (26,3)	24 (24)
Анти-Ro	5 (26,3)	32 (32)
Анти-La	0	10 (10)
Снижение уровня:		
С3	3 (15,8)	8 (8,16)
С4	8 (42,1)	11 (11,2)*
Повышение уровня:		
IgG	1 (5,3)	10 (10,4)
IgM	5 (26,3)	23 (24,2)
IgA	4 (21)	14 (14,7)
СРБ	3 (15,8)	9 (9)
Криоглобулинемия	3 (18,75)	4 (9,3)
Моноклональная секреция	3 (20)	3 (11)
Анемия	0	12 (12)
Лейкопения	2 (10,5)	8 (8)
Тромбоцитопения	1 (5,3)	6 (6)
Повышение СОЭ	1 (5,3)	17 (17)
Гипергаммаглобулинемия	2 (10,5)	14 (14)
Снижение числа CD19+ клеток в периферической крови	10 (100)	0*
Лимфогистиоцитарная инфильтрация МСЖ >4 фокуса	5 (71,4)	15 (33)*
Невропатия	1 (5,3)	2 (2)
ФР	8 (42,1)	59 (59)
Рецидивирующий паротит	6 (31,6)	15 (15)
Гипоакримия 3-й степени	14 (73,7)	45 (45)*
Ксеростомия 3-й степени	15 (83,3)	39 (41)*
Лимфаденопатия	2 (10,5)	2 (2)
Поражение почек	0	3 (3)
Плеврит	0	2 (2)
Перикардит	1 (5,3)	5 (5)
Криоглобулинемический васкулит	3 (15,8)	3 (3)*
Гипергаммаглобулинемическая пурпура	0	1 (1)
Артрит	2 (10,5)	11 (11)
Артралгии	9 (47,4)	37 (37)
Стойкое увеличение ОУСЖ	17 (89,5)	17 (17)*
Увеличение слезных желез	0	0

*p<0,05.

псии ОУСЖ/ПНЧСЖ при их стойком увеличении для исключения лимфомы даже при отсутствии моноклональной

секреции по данным иммунохимического исследования крови и мочи. Согласно международным рекомендациям по

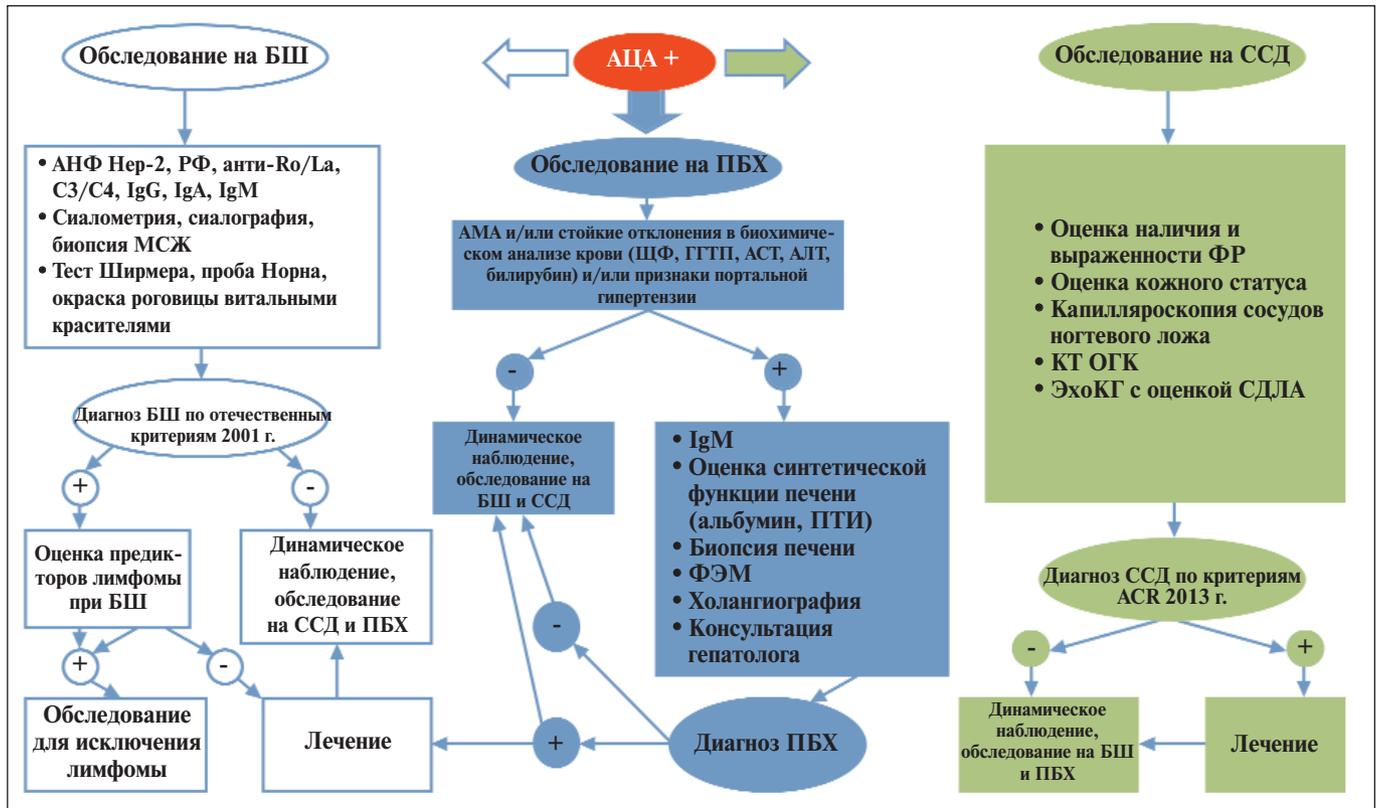


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики при серопозитивности пациента по АЦА. АНФ Нер-2 – антинуклеарный фактор, выявленный на клетках линии Нер-2 человека; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ПТИ – протромбиновый индекс; ФЭМ – фиброэластометрия; КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки; ЭхоКГ – эхокардиография; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

Fig. 2. Algorithm for differential diagnosis for ACA in patients

ANF Hep-2 – an antinuclear factor detected on human HEp-2 cells; ALP – alkaline phosphatase; GGTP – gamma glutamyl transpeptidase; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; PTI – prothrombin index; FEM – fibroelastometry; Chest CT – chest computed tomography; EchoCG – echocardiography; PASP – pulmonary artery systolic pressure

лечению БШ [3, 42–44], при железистых формах следует использовать симптоматические средства для стимуляции секреции слюны и слезы, а проведения системной терапии при отсутствии внежелезистых проявлений не требуется. Однако следует обратить внимание на то, что, по нашим данным, у пациентов с лимфомами течения БШ характеризовалось минимальными системными проявлениями и низкой иммунологической активностью, но тяжелыми железистыми проявлениями с развитием поздних стадий поражения слюнных и слезных желез и выраженной лимфоидной инфильтрацией МСЖ, что приводило к развитию МАЛТ-лимфом и в 2 случаях к их последующей трансформации в ДВККЛ. Таким образом, при БШ независимо от выявляемого типа антител (анти-Ro, анти-La, РФ, АЦА и др.) и наличия или отсутствия внежелезистых проявлений прогрессирует поражение слюнных и слезных желез, что нередко приводит к развитию ЛПЗ в первые 10 лет после начала заболевания, а значит, терапия, способная предотвратить развитие данного осложнения, должна быть начата сразу после установления диагноза БШ.

В настоящем исследовании чувствительность НРИФ, ИФА и иммуноблоттинга в отношении определения АЦА была сопоставима, а определение аутоантител к СЕНР-А и СЕНР-В не позволяло осуществлять дифференциальную

диагностику БШ, ССД и ПБХ/эпителиита билиарных протоков в рамках БШ. Оба типа аутоантител в одинаковых титрах выявлены у всех обследованных независимо от диагноза. Ограничением нашего исследования, безусловно, явилась невозможность определения аутоантител к СЕНР-С и НР1а, которое, по данным нескольких зарубежных исследований [10, 16, 19], может стать полезным инструментом дифференциальной диагностики БШ и ССД при серопозитивности пациента по АЦА.

Закключение. Таким образом, высокая частота сочетаний БШ, ССД и ПБХ у АЦА-позитивных пациентов не вызывает сомнений. Подобные полиаутоиммунные состояния могут быть трудны для диагностики, и в центре данного дифференциально-диагностического треугольника находятся АЦА, что требует более детального изучения АЦА-позитивных пациентов и их тщательного мультидисциплинарного обследования для выявления указанных состояний. Ниже мы приводим простой алгоритм дифференциальной диагностики при серопозитивности по АЦА, который, надеемся, поможет ревматологам в повседневной клинической работе (рис. 2). Данный алгоритм включает обязательное обследование и динамическое наблюдение АЦА-позитивных пациентов для исключения БШ, ССД и ПБХ/эпителиита билиарных протоков в рамках БШ, а также онкогематоло-

гическое обследование пациентов с БШ на наличие ЛПЗ при обнаружении предикторов их развития. Использование данного алгоритма позволит диагностировать БШ, ССД,

ПБХ/эпителиит билиарных протоков в рамках БШ и ЛПЗ на ранних стадиях и более корректно проводить лечение таких пациентов.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Reksten TR, Jonsson MV. Sjogren's syndrome an update on epidemiology and current insights on pathophysiology. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014 Feb; 26(1):1-12. doi: 10.1016/j.coms.2013.09.002.
2. Thomas E, Hay EM, Hajeer A, Silman AJ. Sjogren's syndrome: a community based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol.* 1998 Oct;37(10):1069-76. doi: 10.1093/rheumatology/37.10.1069.
3. Vivino FB, Bunya VY, Massaro-Giordano G, et al. Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin Immunol.* 2019 Jun;203: 81-121. doi: 10.1016/j.clim.2019.04.009. Epub 2019 Apr 29.
4. Amador-Patarroyo MJ, Arbelaez JG, Ruben D, et al. Sjogren's syndrome at the crossroad of polyautoimmunity. *J Autoimmun.* 2012 Sep;39(3):199-205. doi: 10.1016/j.jaut.2012.05.008. Epub 2012 Jun 30.
5. Васильев ВИ. Болезнь Шёгрена: клинико-лабораторные, иммуноморфологические проявления и прогноз. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва; 2007. 45 с. [Vasil'ev VI. Sjogren's disease: clinical and laboratory, immunomorphological manifestations and prognosis. Autoref. diss. doct. med. sci. Moscow; 2007. 45 p.]
6. Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, EULAR-SS task force group. Advances in the understanding and treatment of systemic complications in Sjogren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2014 Sep;26(5):520-7. doi: 10.1097/BOR.0000000000000096.
7. Gottenberg JE, Ravaut P, Puechal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjogren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Jul 16;312(3):249-58. doi: 10.1001/jama.2014.7682.
8. Fayyaz A, Kurien BT, Hal Scofield R. Autoantibodies in Sjogren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016 Aug;42(3): 419-34. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.002. Epub 2016 Jun 21.
9. Nakamura H, Kawakami A, Hayashi T, et al. Anticentromere antibody-seropositive Sjogren's syndrome differs from conventional subgroup in clinical and pathological study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010 Jul 1;11:140. doi: 10.1186/1471-2474-11-140.
10. Baer AN, Medrano L, McAdams-DeMarco M, Gniadek TJ. Anticentromere antibodies are associated with more severe exocrine glandular dysfunction in Sjogren's syndrome: Analysis of the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Oct;68(10):1554-9. doi: 10.1002/acr.22859. Epub 2016 Sep 16.
11. Tinazzi E, Patuzzo G, Lunardi C. Autoantigens and Autoantibodies in the Pathogenesis of Sjogren's Syndrome. In: Sjogren's Syndrome. Elsevier; 2016. P. 141-156.
12. Vlachoyiannopoulos PG, Drosos AA, Wiik A, Moutsopoulos HM. Patients with antinuclear antibodies, clinical features, diagnoses and evolution. *Br J Rheumatol.* 1993 Apr;32(4):297-301. doi: 10.1093/rheumatology/32.4.297.
13. Villalta D, Imbastaro T, Di Giovanni S, et al. Diagnostic accuracy and predictive value of extended autoantibody profile in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2012 Dec; 12(2):114-20. doi: 10.1016/j.autrev.2012.07.005
14. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine (Baltimore).* 2002 Mar; 81(2):139-53. doi: 10.1097/00005792-200203000-00004.
15. Анянэва ЛП, Александрова ЕН. Аутоантитела при системной склеродермии: спектр, клинические ассоциации и прогностическое значение. Научно-практическая ревматология. 2016;54(1):86-99. [Anan'eva LP, Aleksandrova EN. Autoantibodies in systemic scleroderma: spectrum, clinical associations, and prognostic value. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):86-99. (In Russ.).]
16. Tanaka N, Muro Y, Suzuki Y, et al. Anticentromere antibody-positive primary Sjogren's syndrome: Epitope analysis of a subset of anticentromere antibody-positive patients. *Mod Rheumatol.* 2017 Jan;27(1): 115-21. doi: 10.1080/14397595.2016.1176327. Epub 2016 May 10.
17. Katano K, Kawano M, Koni I, et al. Clinical and laboratory features of anticentromere antibody positive primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 2001 Oct;28(10): 2238-44.
18. Hudson M, Mahler M, Pope J, et al; Canadian Scleroderma Research Group. Clinical Correlates of CENP-A and CENP-B Antibodies in a Large Cohort of Patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol.* 2012 Apr; 39(4):787-94. doi: 10.3899/rheum.111133.
19. 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 Aug;65(8):1028-32. doi: 10.1136/ard.2005.046003. Epub 2006 Jan 13.
20. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
21. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, et al; Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology Classification Criteria for Sjogren's Syndrome: A Data-Driven, Expert Consensus Approach in the SICCA Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Apr;64(4):475-87. doi: 10.1002/acr.21591.
22. Shiboski CH, Shiboski SC, le Serer R, et al; International Sjogren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjogren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jan;69(1): 35-45. doi: 10.1002/art.39859. Epub 2016 Oct 26.
23. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2737-47. doi: 10.1002/art.38098. Epub 2013 Oct 3.
24. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, et al. Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2019 Jan; 69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145. Epub 2018 Nov 6.
25. Ивашкин ВТ, Широкова ЕН, Маевская МВ и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии. 2015;2:41-57. [Ivashkin VT, Shirokova YeN, Mayevskaya MV, et al. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society on Study of the Liver on Diagnostics and Treatment of Cholestasis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015;25(2):41-57. (In Russ.).]
26. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. IARC: Lyon; 2017. 523 p.
27. Tektonidou M, Kaskani E, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Microvascular abnormali-

- ties in Sjögren's syndrome: nailfold capillaroscopy. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Sep; 38(9):826-30. doi: 10.1093/rheumatology/38.9.826.
28. 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*. Mar-Apr 2013;31(2):272-80. Epub 2013 Jan 18.
29. Gulati D, Kushner I, File E, Magrey M. Primary Sjögren's syndrome with anticytomegalovirus antibodies – a clinically distinct subset. *Clin Rheumatol*. 2010 Jul;29(7):789-91. doi: 10.1007/s10067-009-1359-9. Epub 2010 Jan 19.
30. Retamozo S, Brito-Zeron P, Ramos-Casals M. Prognostic markers of lymphoma development in pSS. *Lupus*. 2019 Jul;28(8):923-36. doi: 10.1177/0961203319857132. Epub 2019 Jun 19.
31. Sutcliffe N, Inanc M, Speight P, Isenberg D. Predictors of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 1998 Oct;28(2):80-7. doi: 10.1016/s0049-0172(98)80040-1.
32. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002 Mar;46(3):741-7. doi: 10.1002/art.10221.
33. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, et al. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: A cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jun;65(6):796-803. doi: 10.1136/ard.2005.041186. Epub 2005 Nov 10.
34. Tzioufas AG, Boumba DS, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1996 May;39(5):767-72. doi: 10.1002/art.1780390508.
35. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome: Clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine (Baltimore)*. 2009 Sep;88(5):284-93. doi: 10.1097/MD.0b013e3181b76ab5.
36. Solans-Laque R, Lopez-Hernandez A, Bosch-Gil JA, et al. Risk, predictors, and clinical characteristics of lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Dec;41(3):415-23. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.04.006. Epub 2011 Jun 12.
37. Baldini C, Pepe P, Luciano N, et al. A clinical prediction rule for lymphoma development in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2012 Apr;39(4):804-8. doi: 10.3899/jrheum.110754. Epub 2012 Feb 15.
38. Johnsen SJ, Brun JG, Gøransson LG, et al. Risk of non-Hodgkin's lymphoma in primary Sjögren's syndrome: A population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 May;65(5):816-21. doi: 10.1002/acr.21887.
39. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, et al. Biomarkers of lymphoma in Sjögren's syndrome and evaluation of the lymphoma risk in prelymphomatous conditions: Results of a multicenter study. *J Autoimmun*. 2014 Jun;51:75-80. doi: 10.1016/j.jaut.2013.10.002. Epub 2013 Nov 11.
40. Risselada AP, Kruijze AA, Bijlsma JW. Clinical features distinguishing lymphoma development in primary Sjögren's syndrome: A retrospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Oct;43(2):171-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.03.001. Epub 2013 May 7.
41. Fragkioudaki S, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Predicting the risk for lymphoma development in Sjögren syndrome: An easy tool for clinical use. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun;95(25):e3766. doi: 10.1097/MD.0000000000003766.
42. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Mar 8;378(10):931-939. doi: 10.1056/NEJMcp1702514.
43. Chen X, Wu H, Wei W. Advances in the diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2018 Jul;37(7):1743-1749. doi: 10.1007/s10067-018-4153-8. Epub 2018 May 26.
44. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, et al. The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 May 26; 114(20):354-361. doi: 10.3238/arztebl.2017.0354.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.07.2020/19.09.2020/23.09.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Чальцев Б.Д. <https://orcid.org/0000-0003-4188-3578>
 Васильев В.И. <https://orcid.org/0000-0002-1425-8622>
 Пальшина С.Г. <https://orcid.org/0000-0003-3389-7064>
 Торгашина А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>
 Сокол Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-2191-9361>
 Хван Ю.И. <https://orcid.org/0000-0003-2314-1466>
 Сафонова Т.Н. <https://orcid.org/0000-0020-4601-0904>
 Лапин С.В. <https://orcid.org/0000-0002-4998-3699>
 Ткаченко О.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-1479-6551>
 Мазинг А.В. <https://orcid.org/0000-0002-3055-6507>