

# Клинические и лабораторные особенности болезни Шёгрена с антицентромерными антителами

Чальцев Б.Д.<sup>1</sup>, Васильев В.И.<sup>1</sup>, Пальшина С.Г.<sup>1</sup>, Торгашина А.В.<sup>1</sup>, Сокол Е.В.<sup>1</sup>, Хван Ю.И.<sup>1</sup>, Сафонова Т.Н.<sup>2</sup>, Родионова Е.Б.<sup>1</sup>, Гайдук И.В.<sup>3</sup>, Бороздкин Л.Л.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Московский медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>1</sup>115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>119021, Москва, ул. Россолимо 11А, Б; <sup>3</sup>127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

<sup>4</sup>119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; <sup>2</sup>11A, Rossolimo St., Moscow 119021; <sup>3</sup>20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473; <sup>4</sup>8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

**Контакты:** Богдан Дмитриевич Чальцев; [boda92@inbox.ru](mailto:boda92@inbox.ru)

**Contact:** Bogdan Chaltsev; [boda92@inbox.ru](mailto:boda92@inbox.ru)

Поступила 06.02.19

**Objective:** to study the clinical and laboratory features of patients with anticentromere antibody (ACA) positive Sjögren's syndrome (SjS); to assess the spectrum of autoantibodies in patients of this group; to determine the frequency with which the SjS patients who are highly positive for ACA, meet the international classification criteria for SjS and systemic sclerosis (SS); to reveal the incidence of MALT lymphomas in this patient group; to estimate the incidence of primary biliary cirrhosis (PBC)/biliary lesions as part of autoimmune epithelitis in SjS in this patient group.

**Material and methods.** A total of 83 patients with ACA positive SjS were comprehensively examined at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology during the period 2012 to 2018. The inclusion criteria were con-

**Цель исследования** — изучить клинические и лабораторные особенности высокопозитивных по антицентромерным антителам (АЦА) пациентов с болезнью Шёгрена (БШ); оценить спектр аутоантител у пациентов данной группы; определить частоту, с которой пациенты с БШ, высокопозитивные по АЦА, соответствуют международным классификационным критериям БШ и системной склеродермии (ССД); выявить частоту развития MALT-лимфом в данной группе пациентов; выявить частоту развития первичного билиарного цирроза (ПБЦ) / билиарных поражений печени в рамках аутоиммунного эпителиита при БШ в данной группе пациентов.

**Материал и методы.** За период с 2012 по 2018 г. на базе НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой проводилось всестороннее обследование 83 пациентов с БШ и АЦА. Критериями включения служили соответствие пациентов отечественным критериям БШ 2001 г. и наличие у них высокого титра АЦА. Диагностика MALT-лимфом осуществлялась на основании гистологического, иммуногистохимического исследований и полимеразной цепной реакции на определение В-клеточной клональности биоптатов пораженных органов, согласно классификации гемопозитических опухолей Всемирной организации здравоохранения. Диагностика ПБЦ / билиарных поражений печени осуществлялась на основании гистологического и иммуногистохимического исследований биоптатов печени.

**Результаты и обсуждение.** По данным нашего исследования, в группе пациентов с БШ и АЦА выявлена низкая частота обнаружения характерных для «классического» иммунофенотипа БШ анти-Ro-антител (32,5%), анти-La-антител (7,2%) и ревматоидного фактора (РФ; 21,7%), повышения СОЭ (14%), лейкопении (7%), гипергаммаглобулинемии (17,6%), повышения уровней IgG (9,5%), IgA (18,7%) и гипокомплементемии (16,1%). Несмотря на низкую частоту обнаружения РФ, у 15 (18%) пациентов данной группы развилась MALT-лимфома: у 14 — MALT-лимфома слюнных желез, у одного — MALT-лимфома миндалин с поражением периферических лимфатических узлов (генерализованная лимфома маргинальной зоны). Также для пациентов данной группы была характерна высокая частота обнаружения АМА-антител (34,6%), повышения IgM (29,7%) и повышенный риск развития ПБЦ / билиарных поражений печени в рамках аутоиммунного эпителиита при БШ (14,5%). Только у двух пациентов, у которых было диагностировано заболевание печени по данным биопсии, отсутствовали АМА-антитела. Поражение нервной системы, почек, антифосфолипидный синдром, ревматоидный артрит, гипергаммаглобулинемическая пурпура и криоглобулинемический васкулит встречались значительно реже и имели единичный характер. Также у пациентов с БШ и АЦА часто встречался феномен Рейно (54,9%) с капилляроскопическими изменениями склеродермического типа (68%), а также лимитированная форма ССД (24%) по критериям Американской коллегии ревматологов 2013 г.

**Заключение.** БШ, ассоциированная с АЦА, представляет собой субтип заболевания, значительно отличающийся от «классического» по целому ряду клинических и лабораторных признаков и характеризующийся повышенным риском возникновения ССД, MALT-лимфом и ПБЦ / билиарных поражений печени в рамках аутоиммунного эпителиита при БШ, что в некоторых случаях приводит к гиподиагностике БШ. АЦА следует рассматривать в качестве патогенетически связанных с БШ аутоантител, и всех серопозитивных по АЦА пациентов следует обследовать на БШ и ПБЦ / билиарные поражения печени в рамках аутоиммунного эпителиита при БШ вне зависимости от наличия или отсутствия у них ССД, а также жалоб на сухость во рту и глазах. Больным со значительным увеличением больших слюнных желез следует проводить биопсию для исключения/подтверждения наличия MALT-лимфомы до начала терапии гормональными, цитостатическими и анти-В-клеточными препаратами.

**Ключевые слова:** болезнь Шёгрена; антицентромерные антитела; системная склеродермия; первичный билиарный цирроз; аутоиммунный эпителиит; MALT-лимфома.

**Для ссылки:** Чальцев БД, Васильев ВИ, Пальшина СГ и др. Клинические и лабораторные особенности болезни Шёгрена с антицентромерными антителами. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):431-439.

## CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF ANTICENTROMERE ANTIBODY-POSITIVE SJÖ GREN'S SYNDROME

Chaltsev B.D.<sup>1</sup>, Vasilyev V.I.<sup>1</sup>, Palshina S.G.<sup>1</sup>, Torgashina A.V.<sup>1</sup>, Sokol E.V.<sup>1</sup>, Khvan Yu.I.<sup>1</sup>, Safonova T.N.<sup>2</sup>, Rodionova E.B.<sup>3</sup>, Gaiduk I.V.<sup>3</sup>, Borozdkin L.L.<sup>4</sup>

**Objective:** to study the clinical and laboratory features of patients with anticentromere antibody (ACA) positive Sjögren's syndrome (SjS); to assess the spectrum of autoantibodies in patients of this group; to determine the frequency with which the SjS patients who are highly positive for ACA, meet the international classification criteria for SjS and systemic sclerosis (SS); to reveal the incidence of MALT lymphomas in this patient group; to estimate the incidence of primary biliary cirrhosis (PBC)/biliary lesions as part of autoimmune epithelitis in SjS in this patient group.

**Material and methods.** A total of 83 patients with ACA positive SjS were comprehensively examined at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology during the period 2012 to 2018. The inclusion criteria were con-

formity to the 2001 Russian SjS criteria and a high ACA level. MALT lymphomas were diagnosed on the basis of histological and immunohistochemical studies and polymerase chain reaction-based determination of B-cell clonality in the biopsy samples of affected organs according to the World Health Organization classification of Hematopoietic Tumors. The diagnosis of PBC/biliary lesions was made on the basis of histological and immunohistochemical studies of liver biopsy specimens.

**Results and discussion.** The investigation revealed low detection rates for anti-Ro antibodies (32.5%), anti-La antibodies (7.2%) and rheumatoid factor (RF) (21.7%), which were typical for the classical SjS immunophenotype), increased ESR (14%), leukopenia (7%), hypergammaglobulinemia (17.6%), elevated levels of IgG (9.5%) and IgA (18.7%), and hypocomplementemia (16.1%) in the ACA positive SjS patients. Despite the low detection rate of RF, 15 (18%) patients in this group developed MALT lymphomas: 14 patients had salivary gland MALT lymphoma and one patient had tonsil MALT lymphoma with peripheral lymph node involvement (generalized marginal zone lymphoma). Also, the patients of this group showed high detection rates for AMA antibodies (34.6%), increased IgM level (29.7%) and a higher risk for PBC/biliary lesions as a manifestation of autoimmune epithelitis in SjS (14.5%). AMA-antibodies were absent in only two patients who were diagnosed with liver disease according to biopsy specimens. Nervous system and renal lesions, antiphospholipid syndrome, rheumatoid arthritis, hypergammaglobulinemic purpura, and cryoglobulinemic vasculitis were much less common and sporadic. Also ACA-positive SjS patients often have Raynaud's phenomenon (54.9%) with scleroderma-type capillaroscopic changes (68%) and a limited form of SS (24%) according to the 2013 ACR criteria.

**Conclusion.** ACA-positive SjS is a subtype of the disease, which is significantly different from the classic one in a number of clinical and laboratory signs and characterized by an increased risk for SS, MALT lymphomas, and PBC/biliary lesions as a manifestation of autoimmune epithelitis in SjS which in some cases leads to the underdiagnosis of SjS. ACA should be considered as pathogenetically related to SjS autoantibodies; and all patients who are seropositive for ACA should be examined for SjS and PBC/biliary lesions as a manifestation of autoimmune epithelitis in SjS regardless of whether they have SS or not, as well as complaints of dry mouth and eyes. Patients with significantly enlarged salivary glands should undergo biopsy to rule out or confirm MALT lymphoma before initiating hormonal, antilymphoproliferative, and anti-B-cell therapy.

**Keywords:** Sjögren's disease; anticentromere antibodies; systemic sclerosis; primary biliary cirrhosis; autoimmune epithelitis; MALT lymphoma.

**For reference:** Chaltsev BD, Vasilyev VI, Palshina SG, et al. Clinical and laboratory features of anticentromere antibody-positive Sjögren's syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2019;57(4):431-439 (In Russ.).

**doi:** 10.14412/1995-4484-2019-431-439

Болезнь Шёгрена (БШ) — это системное аутоиммунное и лимфопрлиферативное заболевание неизвестной этиологии, сопровождающееся aberrантным аутоиммунным ответом, обусловленным гиперактивностью Т- и В-лимфоцитов, что приводит к развитию хронического аутоиммунного эпителиита [1]. Установлено, что, как и при других аутоиммунных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА) [2], системная красная волчанка (СКВ) [3], системная склеродермия (ССД) [4], аутоантитела при БШ могут выявляться за много лет до клинической манифестации заболевания [5]. Показано, что серопозитивность по тому или иному типу аутоантител при БШ (так же как и при РА, СКВ или ССД) ассоциирована с определенными клиническими фенотипами заболевания, оказывая влияние на его течение и прогноз (табл. 1).

Среди представленных в табл. 1 иммунофенотипов БШ большой интерес представляет субтип с АЦА. С момента открытия в 1980 г. [8] в подавляющем большинстве случаев АЦА ассоциировались исследователями с лимитированной формой ССД [9, 10]. Вместе с тем, помимо лимитированной формы ССД, АЦА встречаются при БШ [11], ПБЦ [12], СКВ [7], РА [13, 14], изолированном феномене Рейно [7], изолированной дигитальной гангрене [15–17], некоторых опухолях [7]. Более того, по данным ряда исследований с длительным наблюдением за АЦА-позитивными пациентами, серопозитивность по АЦА вовсе не гарантирует наличие какого-либо заболевания [18, 19].

**Целью** данного исследования является изучение клинических и лабораторных особенностей, анализ иммунологического профиля, оценка соответствия международным классификационным критериям БШ и ССД подгруппы пациентов с БШ и АЦА, а также оценка частоты возникновения у них МАЛТ-лимфом.

#### Материал и методы

В длительное ретроспективно-проспективное исследование включено 83 пациента (80 женщин, 3 мужчины) с БШ и АЦА, наблюдавшихся в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» с 2012 по 2018 г., 1 раз в 6–12 мес проводился повторный осмотр пациентов с обследованиями

в динамике. Их средний возраст на момент начала наблюдения составил 60,3 года. Критериями включения служили соответствие пациентов отечественным критериям БШ 2001 г. [20] и наличие у них высокого титра АЦА (>3 норм). Серопозитивность по АЦА оценивалась с помощью непрямой реакции иммунофлюоресценции (НРИФ) на Нер-2 клетках, а также с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Всем пациентам проводилось полное стоматологическое [ультразвуковое исследование (УЗИ) слюнных желез, сиалометрия, сиалография, биопсия малых слюнных желез и биопсия околоушных слюнных желез (ОУСЖ) или поднижнечелюстных слюнных желез (ПНЧСЖ) при наличии значительного их увеличения], офтальмологическое (стимулированный тест Ширмера, проба Норна, окраска эпителия конъюнктивы и роговицы витальными красителями, УЗИ орбит при наличии увеличения слезных желез), рентгенологическое, функциональное и лабораторное обследование, общепринятое в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Диагноз МАЛТ-лимфомы слюнных желез устанавливался на основании гистологического и иммуногистохимического исследований, а также полимеразной цепной реакции с определением В-клеточной клональности биоптатов пораженных органов, согласно критериям диагностики гемопатических опухолей Всемирной организации здравоохранения [21]. Диагностика ПБЦ / билиарных поражений печени осуществлялась на основании гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов печени. Для оценки соответствия данной группы пациентов международным классификационным критериям использовались критерии БШ Американской коллегии ревматологов (ACR) 2012 г. [22] и ACR / Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2016 г. [23], критерии ССД ACR 2013 г. [24]. Всем пациентам проводилось лечение согласно существующим клиническим рекомендациям Ассоциации ревматологов России.

#### Результаты

Иммунологическая характеристика пациентов с БШ и АЦА на момент включения в исследование приведена в табл. 2.

В исследуемой группе все пациенты были серопозитивны по АНФ, при этом у 75 из 82 (91,5%) пациентов выявлялся центромерный, а у 7 из 82 (8,5%) – иной тип свечения Нер-2 клеток (крапчатый и/или гомогенный). Все пациенты были позитивны по антителам к центромерному белку В (СЕНР-В). У 5 из 82 (6%) пациентов отмечено появление центромерного свечения Нер-2 клеток спустя не-

сколько лет после обнаружения серопозитивности по АНФ. РФ выявлен у 18 из 83 пациентов (21,7%), анти-Ro – у 27 из 83 (32,5%), анти-La – у 6 из 83 (7,2%); 44 из 83 пациентов (53%) оказались серонегативны как по РФ, так и по анти-Ro и анти-La. АМА обнаружены у 17 из 52 (32,7%), антитела к рибонуклеопротеину 70 (анти-РНП70) – у 1 из 25 (4%); 24 пациентам выполнен анализ крови на антитела к Scl70, по результатам которого ни один пациент не оказался серопозитивным по данному показателю. Криоглобулинемия выявлена в 6 из 46 случаев (10,9%), в трех случаях она имела смешанный моноклональный, и в трех – смешанный поликлональный тип; 6 из 21 пациента (28,5 %) были позитивны по анти-ТПО, 4 из 21 (19%) – по анти-ТГ. У 8 пациентов был выполнен анализ крови на аФЛ, который в двух случаях оказался положительным. АЦЦП выявлены у 3 из 12 пациентов, АМЦВ – у 3 из 7.

**Таблица 1** Ассоциация между иммунологическими параметрами и клиническими проявлениями при БШ

Аутоантитела	Частота выявления, %	Клинические проявления
Анти-Ro/SS-A	50–70	Молодой возраст Выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация МСЖ Выраженные ксеростомия и ксерофтальмия Рецидивирующие паротиты Внежелезистые проявления Ассоциация с крупноклеточной лимфомой и миеломной болезнью Врожденная АВ-блокада Неонатальная волчанка Поликлональная гипергаммаглобулинемия Повышение уровней поликлональных IgG, IgA Лейкопения Overlap-синдром с СКВ
Анти-La/SS-B	25–40	Поликлональная гипергаммаглобулинемия Повышение уровней поликлональных IgG, IgA Криоглобулинемия Врожденная АВ-блокада Неонатальная волчанка
РФ	36–74	Молодой возраст Внежелезистые проявления Сочетание с РА Увеличение слюнных желез Ассоциация с MALT-лимфомой Криоглобулинемия
Криоглобулины	9–15	Внежелезистые проявления (васкулит, нейропатия, нефрит, артралгии) РФ, анти-Ro, анти-La, снижение уровней С3/С4, моноклональная секреция MALT-лимфома
АЦА	3–27	Более высокий средний возраст пациентов Сочетание с ССД/ПБЦ/билиарными поражениями печени Более низкая частота выявления анти-Ro, анти-La, РФ, поликлональной гипергаммаглобулинемии, повышения поликлонального IgG, лейкопении Феномен Рейно Повышенный риск MALT-лимфомы (?) Более низкий риск поражения почек и периферической нервной системы Более выраженная железистая дисфункция (?)
АМА	3–10	Сочетание с ПБЦ или билиарными поражениями печени
Анти-РНП70	2	Сочетание с ССД/СКВ Артриты/артралгии Выраженная ксеростомия
Анти-M3R	11	Ксеростомия и ксерофтальмия
Анти-CA2	12,5–20,8	Почечный канальцевый ацидоз
Анти-альфа-фодрин-антитела	50–90	Ксеростомия, ксерофтальмия Вовлечение ЦНС Ассоциация с СШ и СКВ

**Примечание.** Анти-Ro/SS-A – антитела к Ro/SS-A, анти-La/SS-B – антитела к La/SS-B, МСЖ – малая слюнная железа, АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада, РФ – ревматоидный фактор, MALT-лимфома – экстра nodальная В-клеточная лимфома, развивающаяся из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, АЦА – антицентромерные антитела, ПБЦ – первичный билиарный цирроз, АМА – антимитохондриальные антитела, анти-РНП70 – антитела к рибонуклеопротеину 70, анти-M3R – антитела к мускариновым рецепторам 3-го типа, анти-CA2-антитела – антитела к карбоангидразе 2-го типа, ЦНС – центральная нервная система. Таблица адаптирована из источников [1, 5–7].

**Клинико-лабораторная характеристика пациентов с болезнью Шегрена и антимитохондриальными антителами**

Клинически на момент включения в исследование оценивались как железистые, так и внежелезистые проявления заболевания. Жалобы на сухость во рту (табл. 3) предъявляли 78 из 83 пациентов (93%), при этом ксеростомия по данным стимулированной сиалометрии выявлена у 55 из 69 пациентов (79,7%). Рецидивирующие паротиты были зарегистрированы в 15 случаях из 81 (18,5%), стойкое увеличение ОУСЖ – в 26 из 80 (32,5%), MALT-лимфома слюнных желез – в 14 из 83 (16,8%) и диссеминированная MALT-лимфома миндалин с поражением лимфатических узлов (DMALT-лимфома / генерализованная лимфома маргинальной зоны) – в 1 из 83 (1,2%). Сиалографические признаки паренхиматозного паротита обнаружены у 78 из 82 (95%) пациентов, сиалодохита – у 35 из 82 (42,7%); 42 из 83 пациентов было выполнено УЗИ слюнных желез, и в 38 случаях (90%) отмечена их диффузно неоднородная структура за счет гипозоногенных полостей, что считается ультразвуковым признаком паренхиматозного паротита, выявляемого по данным контрастной сиалографии [25]. Биопсия МСЖ с последующим гистологическим исследованием и подсчетом фокусов выполнена в 34 случаях и в 32 из них (94,11%) оказалась позитивной. Жалобы на сухость глаз предъявляли 73 из 83 пациентов (88%), при этом гиполакримия

по данным стимулированного теста Ширмера была выявлена у 70 из 82 пациентов (85,4%). Сухой кератоконъюнктивит по данным офтальмологического обследования выявлен у 56 из 82 пациентов (68,3%). На соответствие классификационным критериям БШ были оценены 34 пациента. Критериям БШ ACR 2012 г. [22] соответствовали 24 из 34 (70,6%) пациентов, критериям БШ ACR/EULAR 2016 г. [23] – 29 из 34 (85,3%).

По данным нашего исследования, среди внежелезистых проявлений на момент включения в исследование центральное положение заняли изменения «склеродермического спектра», а также поражения печени. Среди признаков, условно отнесенных нами к изменениям «склеродермического спектра» (табл. 4), феномен Рейно зарегистрирован в 45 случаях из 83 (54,9%), склеродактилия – в 12 случаях из 82 (14,8%), отек кистей – в 6 случаях из 82 (7,4%), проксимальная склеродерма – в 3 случаях из 83 (3,6%), амимия лица – в 11 случаях из 83 (13,25%), телеангиэктазии – в 6 из 72 (8,3%), дигитальные язвочки и рубчики – в двух случаях из 82 (2,47%). Капилляроскопия сосудов ногтевого ложа была выполнена 44 пациентам из 83, в 30 случаях (68%) были обнаружены капилля-

**Таблица 2** Иммунологическая характеристика пациентов с БШ и АЦА

Иммунологический параметр	Абс. число пациентов	%
Антитела к СЕНР-В ИФА (>3 норм)	83/83	100
АНФ her-2 (>1/320), центромерное свечение	75/82	91,5
АНФ her-2 (>1/320), «нецентромерное» свечение	7/82	8,5
Появление центромерного типа свечения АНФ her-2 спустя несколько лет после обнаружения позитивности по АНФ	5/82	6
РФ (>3 норм)	18/83	21,7
Анти-Ro/SS-A	27/83	32,5
Анти-La/SS-B	6/83	7,2
Пациенты, негативные по РФ, анти-Ro и анти-La	44/83	53
АМА	18/52	34,6
Анти-РНП70	1/25	4
Анти-ScI70	0/24	0
аФЛ-антитела	2/8	25
Анти-ТПО	6/21	28,5
Анти-ТГ	4/21	19
Криоглобулины	6/46	10,9
СМК	3/46	5,45
СПК	3/46	5,45
АЦЦП	3/12	25
АМЦВ	3/7	42,8
Снижение содержания С3-компонента комплемента	6/63	9,5
Снижение содержания С4-компонента комплемента	10/62	16,1
Повышение уровня IgG	6/63	9,5
Повышение уровня IgM	19/64	29,7
Повышение уровня IgA	12/64	18,75

**Примечание.** СЕНР-В – центромерный белок В, АНФ – антиядерный фактор, аФЛ-антитела – антифосфолипидные антитела, анти-ТПО – антитела к тиреопероксидазе, анти-ТГ – антитела к тиреоглобулину, СМК – смешанная моноклональная криоглобулинемия, СПК – смешанная поликлональная криоглобулинемия, АЦЦП – антитела к циклическому цитрулинированному пептиду, АМЦВ – антитела к модифицированному цитрулинированному виментину.

роскопические изменения склеродермического типа. Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) было выявлено у 9 из 63 пациентов (14,3%). Эхокардиография для исключения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) была выполнена 56 пациентам, ни у одного из которых признаки ЛАГ не обнаружены. Таким образом, классификационным критериям ССД ACR 2013 г. [24] соответствовали 20 пациентов из 83 (24%).

Поражение печени (табл. 5) диагностировалось на основании исследования биоптатов. Тринадцати пациентам с лабораторными отклонениями, подозрительными в отношении поражений печени (повышение уровней аланинаминотрансферазы – АЛТ, аспартатаминотрансфера-

**Таблица 3** Железистые проявления БШ+АЦА

Признак	Абс. число пациентов	%
Поражение слюнных желез		
Сухость во рту	78/83	93
Ксеростомия (по данным стимулированной сиалометрии)	55/69	79,7
Сиалография:		
паренхиматозный паротит	78/82	95
сиалодохит	35/82	42,7
УЗИ слюнных желез:		
паренхиматозный паротит	38/42	90
Биопсия МСЖ:		
лимфогистиоцитарная инфильтрация >1 фокус/4 мм <sup>2</sup>	32/34	94,11
Рецидивирующие паротиты	15/81	18,5
Увеличение ОУСЖ	26/80	32,5
MALT-лимфома ОУСЖ	14/83	16,87
Поражение глаз		
Сухость глаз	73/83	88
Гиполакримия (по данным стимулированного теста Ширмера)	70/82	85,4
Сухой кератоконъюнктивит	56/82	68,3
БШ согласно критериям ACR 2012 г.	24/34	70,6
БШ согласно критериям ACR/EULAR 2016 г.	29/34	85,3

**Таблица 4** Изменения «склеродермического спектра» в группе пациентов с БШ, позитивных по АЦА

Признак	Абс. число пациентов	%
Феномен Рейно	45/83	54,9
Капилляроскопические изменения склеродермического типа	30/44	68
Язвочки/рубчики	2/82	2,47
Проксимальная склеродерма	3/83	3,6
Склеродактилия	12/82	14,8
Отек кистей	6/82	7,4
Амимия лица	11/83	13,25
Телеангиэктазии	6/72	8,3
ИПЛ	9/63	14,3
ЛАГ	0/56	0
ССД согласно критериям ACR 2013 г.	20/83	24



зы – АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы и/или серопозитивность по АМА), проводилась пункционная биопсия печени. По данным гистологического и иммуногистохимического исследования биоптатов печени у 7 пациентов выявлена 2–4-я стадия (58,3%), у 5 – 1-я стадия ПБЦ (41,7%), который трактовался нами как билиарное поражение в рамках аутоиммунного эпителиита при БШ, в трех случаях (3,6%) был диагностирован аутоиммунный гепатит (АИГ; у двух пациентов – в сочетании с ПБЦ, у одного – изолированный). В 10 из 12 случаев ПБЦ имелась серопозитивность по АМА, в двух случаях АМА выявлены не были.

Другие внежелезистые проявления заболевания в нашей группе встречались значительно реже (табл. 6). Поражение легких по данным МСКТ ОГК выявлено у 19 из 63 пациентов (30,1%): у 9 (14,3%) – ИПЛ, у 1 (1,6%) – саркоидоз, у 9 (14,3%) – неспецифические изменения. Снижение диффузионной способности углекислого газа (DLCO) по данным исследования функции внешнего дыхания (ФВД) обнаружено у 5 из 15 пациентов. В 4 случаях из 5 оно было легкой степени, в одном – средней. Аутоиммунный тиреоидит был диагностирован у 6 пациентов из 21 (28,5%), при этом только в одном случае был выявлен субклинический гипотиреоз, в остальных функция щитовидной железы была нормальной. Криоглобулинемический васкулит выявлен у 4 из 83 (4,8 %) пациентов, в двух случаях имелась СМК, в двух – СПК. РА диагностирован в трех случаях из 83 (3,6%), все пациенты были позитивны по РФ, АЦЦП и АМЦВ. Поражение почек по данным морфологического исследования биоптатов выявлено в трех случаях из 83 (3,6%): два случая тубулоинтерстициального нефрита, один – фокально-сегментарного гломерулосклероза. Поражение нервной системы диагностировано у одного пациента из 70 (1,4%), у которого имелась аксональная сенсомоторная полинейропатия при криоглобулинемическом васкулите. У одного пациента из 83 (1,2%) был диагностирован АФС.

**Таблица 5** Поражения печени в группе пациентов с БШ, позитивных по АЦА

Признак	Абс. число пациентов	%
<i>Поражение печени по данным анализов крови</i>		
Повышение АЛТ/АСТ >2 норм	12/83	14,5
Повышение ГГТП >3 норм	17/83	20,5
Повышение ЩФ >2 норм	12/83	14,5
Повышение уровня IgM	19/64	29,7
АМА+	18/52	34,6
<i>Поражение печени при исследовании биоптатов (n=13)</i>		
ПБЦ	12/83	14,5
АМА+	10/12	83,3
АМА-	2/12	16,7
ПБЦ 1-й стадии / билиарные поражения печени в рамках аутоиммунного эпителиита при БШ	5/12	41,7
ПБЦ 2–4-й стадии	7/12	58,3
ПБЦ в сочетании с АИГ	2/12	16,7
АИГ, всего	3/13	3,6
В том числе:		
изолированный	1/3	
в сочетании с ПБЦ	2/3	

MALT-лимфомы (табл. 7) диагностированы у 15 (18%) больных, анемия – у 4 пациентов из 71 (5,6%), лейкопения – у 5 из 71 (7%), тромбоцитопения – у 4 из 71 (5,6%), повышение СОЭ – у 10 из 71 (14%), гипергаммаглобулинемия – у 12 из 68 (17,6%), повышение сыровоточного уровня IgG – у 6 из 63 (9,5%), IgM – у 19 из 64 (29,7%), IgA – у 12 из 64 (18,75%). Иммунохимический анализ крови и мочи проведен 35 пациентам, в 5 случаях (15%) была выявлена моноклональная секреция, у двух пациентов диагностирована MALT-лимфома с СМК, у одного – СМК при отсутствии MALT-лимфомы, у одной пациентки диагностирована диссеминированная MALT-лимфома миндалин с поражением шейных лимфатических узлов, в одном случае была констатирована моноклональная секреция неуточненного происхождения (MGUS). Таким образом, у трех пациентов (60%) появление моноклональной секреции в сыворотке было связано с MALT-лимфомой.

### Обсуждение

Диагностика БШ базируется на комплексе иммунологического, стоматологического и офтальмологического обследования. Согласно отечественным критериям БШ 2001 г. [20], ключевое значение имеет наличие иммунологических нарушений (позитивность по АНФ, либо АНФ + РФ, АНФ + анти-Ro и/или анти-La), при отсутствии ко-

**Таблица 6** Другие внежелезистые проявления в группе пациентов с БШ, позитивных по АЦА

Признак	Абс. число пациентов	%
<i>Поражение легких по данным МСКТ</i>		
ИПЛ	9/63	14,3
Саркоидоз	1/63	1,6
Неспецифические изменения	9/63	14,3
Снижение DLCO по данным ФВД	5/15	33,3
<i>Поражение почек по результатам биопсии</i>		
ТИН	2/83	2,4
ФСГС	1/83	1,2
<i>Поражение нервной системы, подтвержденное ЭНМГ</i>		
Аксональная сенсомоторная полинейропатия при криоглобулинемическом васкулите	1/70	1,4
<i>Другие состояния</i>		
РА	3/83	3,6
РФ+АЦЦП+аМЦВ+	3/3	
АИТ	6/21	28,5
аТПО+	6/6	
аТГ+	4/6	
Гипотиреоз	1/6	
Субклинический гипотиреоз	1/6	
Эутиреоидное состояние	5/6	
Гипертиреоз	0/6	
Криоглобулинемический васкулит	4/83	4,8
СМК	2/4	
СПК	2/4	
АФС	1/83	1,2

**Примечание.** ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит, ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз, АИТ – аутоиммунный тиреоидит, АФС – антифосфолипидный синдром.

торых диагноз БШ не может быть установлен. В то же время, согласно международным классификационным критериям БШ ACR 2012 г. [22] и ACR/EULAR 2016 г. [23], обнаружение аутоантител не является обязательным, а центральное место занимает обнаружение лимфоцитарного сиалоаденита по данным биопсии МСЖ.

Первые описания АЦА при БШ появились в литературе более 25 лет назад, впоследствии опубликовано немало работ, обнаруживших значительные отличия данного субтипа заболевания от «классической» БШ [12, 27], однако, несмотря на это, ни в одних международных классификационных критериях серопозитивность БШ по АЦА так и не нашла своего отражения.

Сравнительная характеристика основных лабораторных и иммунологических признаков БШ с АЦА по нашим данным и результатам зарубежных публикаций приведена в табл. 8. По данным большинства исследований, что в полной мере подтверждается и нашим, при АЦА-позитивной БШ значительно реже выявляются анти-Ro/анти-La и РФ [10, 12, 26–29]. Более того, в нашей группе более половины пациентов (53%) оказались серонегативны как по анти-Ro/анти-La, так и по РФ и, таким образом, не на-

бирают серологического критерия согласно международным классификационным критериям БШ ACR 2012 г. [22] и ACR/EULAR 2016 г. [23]. Кроме того, по результатам нашего исследования и данным литературы [10, 12, 26–29], такие характерные для «классической» формы заболевания лабораторные изменения, как повышение СОЭ, лейкопения, гипергаммаглобулинемия, повышение уровня IgG, гипокомплементемия, при АЦА-позитивной БШ встречаются значительно реже. Почти у трети пациентов данной подгруппы обнаружены АМА и повышение уровня IgM, что, безусловно, указывает на повышенный риск развития аутоиммунного поражения печени в виде ПБЦ и/или АИГ, а также аутоиммунного эпителиита с поражением билиарных протоков. Следует также отметить, что при «классическом» варианте БШ у 60% пациентов увеличено содержание IgA/IgG и гораздо реже – IgM, но именно повышение уровня IgM в сыворотке крови мы рассматривали как один из предикторов развития лимфом при этом заболевании [6]. В данном исследовании они были диагностированы у 18% пациентов. Еще одной интересной иммунологической особенностью наших пациентов является абсолютная серопозитивность по антителам к СЕНР-В по данным ИФА, однако у 7 из них при проведении НРИФ на Нер-2-клетках центромерное свечение не обнаружено.

Сравнительная характеристика железистых проявлений БШ по нашим и зарубежным данным приведена в табл. 9. Следует обратить внимание на крайне низкую частоту рецидивирующих паротитов в нашей группе (18,5%). Однако стойкое увеличение ОУСЖ выявлено практически у каждого третьего пациента, и более чем у половины из них диагностирована МАЛТ-лимфома слюнных желез. Чувствительность контрастной сиалографии и УЗИ в отношении признаков паренхиматозного паротита была сопоставимой, что указывает на потенциальную взаимозаменяемость вышеуказанных методов диагностики БШ. При офтальмологическом обследовании сухой кератоконъюнктивит диагностирован только у 2/3 пациентов и сравнительно редко выявлялись его тяжелые формы.

Таким образом, по результатам данного исследования, классификационным критериям БШ ACR 2012 г. соответствовали 70,6% пациентов, ACR/EULAR 2016 г. –

**Таблица 7** Гематологические нарушения у позитивных по АЦА пациентов с БШ

Признак	Абс. число пациентов	%
Анемия (Hb <120 г/л)	4/71	5,6
Лейкопения (<4 • 10 <sup>9</sup> /л)	5/71	7
Тромбоцитопения (<100 • 10 <sup>9</sup> /л)	4/71	5,6
Повышение СОЭ (>30 мм/ч)	10/71	14
Гипергаммаглобулинемия (>18%)	12/68	17,6
Моноклональная секреция	5/35	14,3
МАЛТ-лимфома	15/83	18
МАЛТ-лимфома слюнных желез	14/15	
DMALT-лимфома	1/15	
Криоглобулинемия	6/46 (3 – СМК, 3 – СПК)	13
MGUS	1/5	3

**Таблица 8** Сравнительная характеристика основных лабораторных и иммунологических признаков пациентов с БШ, позитивных по АЦА, по нашим и зарубежным данным, %

Признак	Источник						
	С. Baldini и соавт. [26]	P.G. Vlachoyiannopoulos и соавт. [11]	V.K. Bournia и соавт. [28]	H. Nakamura и соавт. [27]	S.L. Lee и соавт. [19]	A. Baer и соавт. [7]	собственные данные
Анти-Ro+	22	57,1	30	0	54,5	29	32,5
Анти-La+	7,3	14,2	15	0	9,1		7,2
РФ+	41,5	нд	25	нд	30	39	21,7
Отсутствие как РФ, так и анти-Ro и анти-La	нд	нд	нд	нд	нд	нд	53
Повышение СОЭ	17,1	нд	нд	нд	нд	нд	14
Лейкопения	19,5	нд	10	нд	нд	16	7
Гипергаммаглобулинемия	20	нд	25	нд	нд	нд	17,6
Снижение уровня С4	7,7	нд	0	нд	нд	12	16,1
Повышение уровня IgG	нд	нд	нд	0	нд	30	9,5
Повышение уровня IgA	нд	нд	нд	нд	нд	нд	18,75
Повышение уровня IgM	нд	нд	нд	нд	нд	нд	29,7
АМА+	нд	нд	нд	нд	нд	нд	32,7

Примечание. нд – нет данных.

**Таблица 9** Сравнительная характеристика железистых проявлений БШ по нашим данным в сравнении с данными зарубежных исследований, %

Признак	Источник						собственные данные
	С. Baldini и соавт. [26]	P.G. Vlachoyiannopoulos и соавт. [11]	V.K. Bournia и соавт. [28]	H. Nakamura и соавт. [27]	S.L. Lee и соавт. [19]	A. Baer и соавт. [7]	
Ксеростомия	97,5	100	95	72,9	нд	95	79,7
ПП по данным сиалографии	нд	нд	нд	нд	нд	нд	95
ПП по данным УЗИ	нд	нд	нд	нд	нд	нд	90
Сиалоаденит по данным биопсии МСЖ	100	100	94,7	100	100	71	94,11
Рецидивирующий паротит	нд	нд	нд	нд	нд	нд	18,5
Стойкое увеличение ОУСЖ	31,7	28,5	15	нд	0	22	32,5
MALT-лимфома слюнных желез	30	нд	0	0	0	нд	16,87
Гиполакримия	100	0	64,3	56,3	90,9	71	85,4
СКК	нд	100	72,7	нд	нд	нд	68,3
Соответствие критериям БШ ACR 2012 г.	нд	нд	нд	нд	нд	100	70,6
Соответствие критериям БШ ACR 2016 г.	нд	нд	нд	нд	нд	нд	85,3

**Примечание.** ПП – паренхиматозный паротит, СКК – сухой кератоконъюнктивит.

85,4%, что обусловлено достоверно более низкой частотой РФ, анти-Ro/анти-La и несколько более низкой частотой сухого кератоконъюнктивита при данном субтипе БШ в сравнении с «классическим».

Сравнительная характеристика внежелезистых проявлений БШ по результатам наших исследований и данным литературы приведена в табл. 10. Среди внежелезистых проявлений преобладали признаки, условно отнесенные нами к изменениям «склеродермического спектра», наиболее частыми из которых оказались феномен Рейно и капилляроскопические изменения склеродермического типа. Следует подчеркнуть, что феномен Рейно в подавляющем большинстве случаев имел относительно легкое течение и не сопровождался признаками дигиталь-

ной ишемии, образованием язвочек и рубчиков. В свою очередь, по данным некоторых работ [30, 31], капилляроскопические нарушения, выявляемые при БШ, могут варьировать от неспецифических до изменений склеродермического типа, выявление же последних вовсе не гарантирует наличие ССД, хотя сочетание феномена Рейно с капилляроскопическими изменениями склеродермического типа считается сильным предиктором развития ССД в дальнейшем [31]. В сравнении с феноменом Рейно и капилляроскопическими изменениями склеродермического типа, такие признаки ССД, как проксимальная склеродерма, склеродактилия, отек кистей, амимия лица, дигитальные язвочки и рубчики, телеангиэктазии, ИПЛ и ЛАГ, в нашей группе встречались значительно реже. Критериям

**Таблица 10** Сравнительная характеристика внежелезистых проявлений БШ по нашим данным в сравнении с данными зарубежных исследований, %

Признак	Источник						собственные данные
	С. Baldini и соавт. [26]	P.G. Vlachoyiannopoulos и соавт. [11]	V.K. Bournia и соавт. [28]	H. Nakamura и соавт. [27]	S.L. Lee и соавт. [19]	A. Baer и соавт. [7]	
Феномен Рейно	85	85,7	75	61,5	81,8	62	54,9
Капилляроскопические изменения склеродермического типа	72,5	нд	нд	нд	нд	20	68
Язвочки/рубчики	12	0	10	нд	нд	нд	2,47
Склеродактилия	51,2	0	0	0	18,2	16	14,8
Отек кистей	нд	0	35	нд	нд	нд	7,4
Телеангиэктазии	43,7	0	10	нд	нд	31,7	8,3
ИПЛ	14,6	14,2	10	нд	0	нд	14,3
ЛАГ	4,9	нд	10	нд	нд	нд	1,8
Соответствие критериям ССД ACR 2013 г.	нд	нд	нд	нд	нд	17	24
ПБЦ / билиарные поражения печени в рамках аутоиммунного эпителита при БШ	4,9	нд	15	нд	нд	нд	14,5
АИГ	нд	нд	0	нд	нд	нд	3,6
Поражение почек	0	нд	0	нд	0	нд	3,6
Нейропатия	2,4	нд	5	нд	0	нд	1,4
АИТ	36,6	нд	5	нд	36,4	нд	28,5
РА	нд	нд	нд	нд	нд	нд	3,6
Криоглобулинемический васкулит	нд	нд	0	нд	нд	нд	4,8
DMALT	нд	нд	0	0	0	нд	1,2

ССД ACR 2013 г. [24] на момент включения соответствуют 20 из 83 наших пациентов (24%). По данным литературы, риск развития ССД в группе пациентов с БШ и АЦА составляет около 25% [27, 32]. Учитывая данный факт, а также то, что первые «не-Рейно-симптомы» при лимитированной форме ССД могут возникнуть спустя много лет после появления феномена Рейно [4], только тщательный многолетний динамический контроль за эволюцией клинических признаков у данных пациентов позволит определить, какая часть из них имеют изолированную БШ, а какая — сочетание БШ и ССД. Следует отметить, что, как и любые классификационные критерии, критерии ССД ACR 2013 г. [24] удобны для использования в клинических исследованиях и в значительно меньшей степени применимы для дифференциальной диагностики в реальной клинической практике. Гипотетический пациент с АЦА-позитивной БШ и/или ПБЦ, феноменом Рейно и капилляроскопическими изменениями склеродермического типа, которые описаны при различных состояниях [30, 31], а также ИПЛ, которое при лимитированной форме ССД встречается значительно реже, чем при диффузной [4], и может выявляться при БШ [33], удовлетворяет критериям ССД ACR 2013 г. [24], даже не имея типичных для лимитированной формы ССД изменений кожи (отек кистей, склеродактилия, амимия лица, телеангиэктазии). Поэтому диагноз ССД в данной группе пациентов должен быть установлен только при наличии четких кожных изменений, характерных для данного заболевания. Также в связи с этим еще более дискуссионным становится вопрос о существовании такой нозологической формы, как ССД без склеродермы, которая на самом деле может являться недиагностированными БШ и/или ПБЦ. ЛАГ, часто обнаруживаемая при лимитированной форме ССД, в нашей группе не была выявлена ни в одном случае. Также у 18% пациентов в нашем исследовании было диагностировано поражение печени, наиболее часто — в виде ПБЦ различных стадий. Случаи, в которых, по данным исследований биоптатов печени, имелся ПБЦ 1-й стадии, а также отсутствовали признаки портальной гипертензии, нарушения синтетической функции печени и прогрессирования поражения печени в динамике, трактовались нами как билиарные поражения печени в рамках аутоиммунного эпителиита при БШ [34]. Однако для уточнения, являются ли подобные случаи медленно прогрессирующей формой ПБЦ или эпителиитом билиарных протоков в рамках БШ, требуется длительное наблюдение. ИПЛ, выявленное у некоторых пациентов в нашем исследовании, в подавляющем большинстве случаев имело легкий характер, не сопровождалось диффузным распространением и снижением диффузионной способности легких,

в некоторых случаях сочеталось с наличием буллезных изменений, ввиду чего расценивалось нами как проявление поражения легких в рамках БШ, а не ССД. Такие внежелезистые проявления, как поражение нервной системы, почек, антифосфолипидный синдром, РА, гипергаммаглобулинемическая пурпура и криоглобулинемический васкулит, были диагностированы в значительно меньшем проценте случаев.

### Заключение

Таким образом, по данным нашего исследования, АЦА-позитивность при БШ ассоциирована с низкой частотой обнаружения характерных для БШ анти-Ro/анти-La и РФ, повышения СОЭ, лейкопении, гипергаммаглобулинемии, повышения уровня IgG/IgA, гипокомplementемии, что может создавать сложности в диагностике БШ. Несмотря на низкую частоту обнаружения РФ, у пациентов данной группы с высокой частотой развиваются МАЛТ-лимфомы. Для этих пациентов характерны высокая частота обнаружения АМА, повышение уровня IgM и повышенный риск развития аутоиммунных поражений печени. Также у пациентов с БШ и АЦА часто имеется феномен Рейно с капилляроскопическими изменениями склеродермического типа и повышенный риск развития лимитированной формы ССД, что требует пристального динамического контроля и обследования в динамике. Учитывая данные нашего исследования, АЦА следует рассматривать в качестве патогенетически связанных с БШ аутоантител, всех серопозитивных по АЦА пациентов следует обследовать на БШ и ПБЦ / билиарные поражения печени в рамках аутоиммунного эпителиита при БШ вне зависимости от наличия или отсутствия у них ССД, а также жалоб на сухость во рту и глазах. Наличие значительно увеличенных ОУСЖ, моноклональной секреции в сыворотке требует обязательного исключения лимфом при данном субтипе БШ до назначения терапии, учитывая возможность прогрессирования в В-клеточные крупноклеточные лимфомы при неадекватной терапии заболевания.

### Прозрачность исследования

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях*

### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Tinazzi E, Patuzzo G, Lunardi C. Autoantigens and Autoantibodies in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. In: Gerli R, Bartoloni E, Alunno A, eds. Sjögren's Syndrome. Academic Press; 2016. P. 141-56. doi: 10.1016/B978-0-12-803604-4.00009-5
2. Derksen VFAM, Huizinga TWJ, van der Woude D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol.* 2017;39:437-46. doi: 10.1007/s00281-017-0627-z
3. Arriens C, Wren JD, Munroe ME, Mohan C. Systemic lupus erythematosus biomarkers: the challenging quest. *Rheumatology.* 2017;56:i32i45. doi: 10.1093/rheumatology/kew407
4. 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.)].
5. Fayyaz A, Kurien BT, Scofield H. Autoantibodies in Sjögren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016 Aug;42(3):419-34. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.002



6. Васильев ВИ, Пробатова НА, Тупицын НН и др. Лимфолиферативные заболевания при болезни Шегрена. Онкогематология. 2007;(3):16-26 [Vasil'ev VI, Probatova NA, Tupicyn NN, et al. Lymphoproliferative diseases in Sjogren's disease. *Onkogematologiya*. 2007;(3):16-26 (In Russ.)].
7. 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 (Hoboken)*. 2016 Oct;68(10):1554-9. doi: 10.1002/acr.22859
8. Moroi Y, Peebles C, Fritzier 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. Hudson M, Mahler M, Pope J, et al; Canadian Scleroderma Research Group, and Fritzier M. Clinical Correlates of CENP-A and CENP-B Antibodies in a Large Cohort of Patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol*. 2012;39(4):787-94. doi: 10.3899/jrheum.111133
11. Vlachoyiannopoulos PG, Drosos AA, Wiik A, Moutsopoulos HM. Patients with anticentromere antibodies, clinical features, diagnoses and evolution. *Br J Rheumatol*. 1993;32:297-301. doi: 10.1093/rheumatology/32.4.297
12. Yamagiwa S, Kamimura H, Takamura M, Aoyagi Y. Autoantibodies in primary biliary cirrhosis: Recent progress in research on the pathogenetic and clinical significance. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 14;20(10):2606-12. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2606
13. Jearn L-H, Kim T-Y. The influence of anti-cyclic citrullinated peptide on anticentromere antibody-positive rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:406. doi: 10.1186/ar3153
14. Kuramoto N, Ohmura K, Ikari K, et al. Anti-centromere antibody exhibitsspecific distribution levels amonganti-nuclear antibodies and maycharacterize a distinct subset inrheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2017;7:6911. doi: 10.1038/s41598-017-07137-4
15. Varada M-G, Dhanesh ES. Digital Gangrene Associated with Anticentromere Antibodies. *Indian J Dermatol*. 2014 Mar-Apr;59(2):195-6. doi: 10.4103/0019-5154.127686
16. Elqatni M, Mekouar F, Amezyane T, Ghafir D. A Rare Entity: RACAND Syndrome. *Intern Med*. 2014;53:2749. doi: 10.2169/internalmedicine.53.2757
17. 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
18. Takehara K, Soma Y, Igarashi A, et al. Longitudinal Study of Patients with Anticentromere Antibody. *Dermatologie*. 1990;181:202-6. doi: 10.1159/000247924
19. Lee S-L, Tsay GJ, Tsai R-T. Anticentromere antibodies in subjects with no apparent connective tissue disease. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:586-9. doi: 10.1136/ard.52.8.586
20. Насонов ЕЛ. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017 [Nasonov EL. *Rossyskiye klinicheskkiye rekomendatsii*. *Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017 (In Russ.)]. <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442616.html>
21. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
22. 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 SICCA Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):475-87. doi: 10.1002/acr.21591
23. Shiboski CH, Shiboski SC, 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*. 2016. doi: 10.1002/art.39859
24. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, 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
25. Martire MV, Santiago ML, Cazenave T, Gutierrez M. Latest Advances in Ultrasound Assessment of Salivary Glands in Sjögren Syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2018 Jun;24(4):218-23. doi: 10.1097/RHU.0000000000000625
26. 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 Exper Rheumatol*. 2013;31:272-80.
27. 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
28. Bourmia 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
29. Capobianco KG, Xavier RM, Bredemeier M, et al. Nailfold capillaroscopic findings in primary Sjögren's syndrome: clinical and serological correlations. *Clin Exp Rheumatol*. 2005 Nov-Dec;23(6):789-94.
30. Tektonidou M, Kaskani E, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Microvascular abnormalities in Sjögren's syndrome: nailfold capillaroscopy. *Rheumatology*. 1999;38(9):826-30. doi: 10.1093/rheumatology/38.9.826
31. 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
32. Reina D, Roig Vilaseca D, Torrente-Segarra V, et al. Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease: A multicenter study. *Reumatol Clin*. 2016 Jul-Aug;12(4):201-5. doi: 10.1016/j.reuma.2015.09.003
33. Kyung-Eun LEE, Ji-Hyoun KANG, Jeong-Won LEE, et al. Anticentromere antibody-positive Sjögren's syndrome: A distinct clinical subgroup? *Int J Rheum Dis*. 2015;18:776-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-eular.2753
34. Selmi C, M. Gershwin ME. Chronic Autoimmune Epithelitis in Sjögren's Syndrome and Primary Biliary Cholangitis: A Comprehensive Review. *Rheumatol Ther*. 2017;4:263-79. doi: 10.1007/s40744-017-0074-2