

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

INTERNAL DISEASES

УДК 616.316-008.8

doi:10.21685/2072-3032-2022-3-1

Болезнь Шегрена в практике врача-терапевта (клинический случай)

Т. Н. Белугина¹, Ю. Н. Грачева², А. М. Куряева³,
Р. Е. Дементьева⁴, И. Б. Матросова⁵

^{1,2,3,4,5}Пензенский государственный университет, Пенза, Россия

¹beluginatn@gmail.com, ²y.gracheva@mail.ru, ³salviya_1@mail.ru,
⁴rdementyeva@gmail.com, ⁵matrosovaib@mail.ru

Аннотация. *Актуальность и цели.* Болезнь Шегрена (БШ) поражает примерно 0,5 % населения в целом, что делает ее одним из наиболее распространенных системных аутоиммунных заболеваний, уступающим только ревматоидному артриту. БШ классически считается заболеванием экзокринных желез, проявляющимся в основном сухостью полости рта и глаз, однако имеет широкий спектр системных клинических проявлений, которые затрагивают практически любую систему органов, и небольшое количество случаев осложняется развитием лимфопролиферативных заболеваний, что затрудняет верификацию данного заболевания. Цель исследования: анализ клинических проявлений и оценка трудностей дифференциальной диагностики БШ в реальной клинической практике. *Материалы и методы.* Ретроспективно выявляли случаи БШ с последующим анализом пациента с первичной БШ. *Выводы.* Диагностика БШ является междисциплинарной проблемой, требующей своевременного распознавания, анализа клинических особенностей данного заболевания, своевременного назначения терапии, а также регулярного наблюдения за данной группой пациентов с целью исключения осложнений, поскольку трансформация БШ в лимфопролиферативные заболевания в несколько десятков раз выше, чем в общей популяции.

Ключевые слова: болезнь Шегрена, аутоиммунные заболевания, сиалоаденит, сухой кератоконъюнктивит, гипоплакия

Для цитирования: Белугина Т. Н., Грачева Ю. Н., Куряева А. М., Дементьева Р. Е., Матросова И. Б. Болезнь Шегрена в практике врача-терапевта (клинический случай) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2022. № 3. С. 5–14. doi:10.21685/2072-3032-2022-3-1

Sjogren syndrome in the therapeutic practice (clinical case)

T.N. Belugina¹, Yu.N. Gracheva², A.M. Kuryaeva³,
R.E. Dement'eva⁴, I.B. Matrosova⁵

^{1,2,3,4,5}Penza State University, Penza, Russia

¹beluginatn@gmail.com, ²y.gracheva@mail.ru, ³salviya_1@mail.ru,
⁴rdementyeva@gmail.com, ⁵matrosovaib@mail.ru

© Белугина Т. Н., Грачева Ю. Н., Куряева А. М., Дементьева Р. Е., Матросова И. Б., 2022. Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution 4.0 License / This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

Abstract. *Background.* Sjogren syndrome (SS) affects approximately 0.5 % of the general population, which makes it one of the most common systemic autoimmune diseases, second only to rheumatoid arthritis. SS is classically considered as a disease of the exocrine glands, manifested mainly by dryness of the mouth and eyes, however, it has a wide range of systemic clinical manifestations that affect almost any organ system, and a small number of cases are complicated by the development of lymphoproliferative diseases, which makes it difficult to verify this disease. The purpose of the study is to analyse clinical manifestations and assessment of difficulties in differential diagnosis of SS in real clinical practice. *Materials and methods.* A case of SS was retrospectively identified with subsequent analysis of a patient with primary SS. *Results.* Diagnosis of the SS is an interdisciplinary problem that requires timely recognition, analysis of the clinical features of this disease, timely administration of therapy, as well as regular monitoring of this group of patients in order to exclude complications, since the transformation of the SS into lymphoproliferative diseases is several tens of times higher than in the general population.

Keywords: Sjogren syndrome, autoimmune disease, xerophthalmia (dry eyes), xerostomia (dry mouth)

For citation: Belugina T.N., Gracheva Yu.N., Kuryaeva A.M., Dement'eva R.E., Matrosova I.B. Sjogren syndrome in the therapeutic practice (clinical case). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskie nauki = University proceedings. Volga region. Medical sciences.* 2022;(3):5–14. (In Russ.). doi:10.21685/2072-3032-2022-3-1

Введение

В клинической практике врачей различных специальностей – терапевтов, ревматологов, офтальмологов, онкологов, гематологов и стоматологов – встречаются заболевания, которые манифестируют с поражений экзокринных желез. Симптомы данных поражений достаточно вариабельны. Это может быть как проявление функционального нарушения экзокринных желез, так и начало лимфопролиферативного заболевания, что в итоге усложняет диагностический поиск.

Одним из таких заболеваний является болезнь Шегрена (БШ), или первичный синдром Шегрена (данный термин встречается в англоязычной медицинской литературе), представляющий собой хроническое системное аутоиммунное заболевание, характерной патологической особенностью которого является лимфоцитарная инфильтрация экзокринных желез, а именно слюнных и слезных, с медленной прогрессирующей потерей функции и, как следствие, сухостью полости рта и глаз [1]. Заболевание также может поражать кожу, суставы, внутренние органы и нервную систему.

Преимущественно болеют женщины среднего возраста, в то время как заболевание реже наблюдается у мужчин (соотношение женщин и мужчин 9:1). Пик заболеваемости приходится на 30–50 лет [1]. Реальная распространенность заболевания среди населения в целом точно не определена, в различных эпидемиологических обследованиях сообщается о количестве случаев от 0,1 до 3,3 на 1000 человек [2, 3].

Причина БШ неизвестна, в то время как синдром Шегрена связан с основными аутоиммунными заболеваниями (например, с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, первичным билиарным циррозом и др.). Как при других аутоиммунных заболеваниях, также и при БШ развитие патологического процесса требует вмешательства различных факторов. Спровоцировать заболевание может случайная вирусная инфекция [4], а также раз-

личные вирусы, такие как вирус гепатита С, вирус иммунодефицита человека, вирус Эпштейна – Барра, цитомегаловирус, вирус Коксаки. Однако нужно отметить, что патологические особенности сиалоаденита, вызванного этими вирусными инфекциями, постоянно различаются [5]. Также имеется генетическая детерминированность заболевания. Существуют аллели, принадлежащие к главному комплексу гистосовместимости II класса, а именно изотипы HLA-DR и HLA-DQ, которые тесно связаны с БШ. Кроме того, имеются данные о значительной связи заболевания с другими генами, не относящимися к комплексу гистосовместимости II класса, а именно генами, принадлежащими к пути передачи сигналов интерферона [6, 7]. Таким образом, было постулировано, что эти гены могут играть важную роль в активации некоторых важнейших патогенетических процессов заболевания. Однако большинство из этих генов с повышенной регуляцией, включая те, которые участвуют в активации пути передачи сигналов интерферона, не являются специфичными для БШ, но являются общими для большинства представителей системных аутоиммунных расстройств [8].

У генетически восприимчивых субъектов стимулы окружающей среды могут повреждать эпителиальные клетки слюнных желез посредством активации специфического Toll-подобного рецептора (TLR) [9]. Эпителиальные клетки слюнных желез не являются свидетелями или жертвами воспалительного каскада, но эти клетки, однажды активированные, управляют всем патологическим процессом заболевания, индуцируя выработку ряда хемокинов и факторов эндотелия сосудов, которые в значительной степени способствуют привлечению иммунных и воспалительных клеток, таких как Т-клетки, В-клетки и макрофаги и др. [10]. Все эти типы клеток по-разному способствуют образованию воспалительных инфильтратов. Привлеченные макрофаги продуцируют большое количество воспалительных цитокинов, а именно интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли α , которые приводят к локальному повреждению тканей [11]. Кроме того, в активированных эпителиальных клетках слюнных желез запускается механизм апоптоза с последующим высвобождением аутоантигенов в окружающую среду [12]. Эпителиальные клетки слюнных желез также обладают способностью действовать как антигенпрезентирующие клетки, о чем свидетельствует экспрессия молекул комплексов гистосовместимости I и II классов на их поверхности [13]. Таким образом, эти клетки могут представлять аутоантигены иммунокомпетентным клеткам, таким как CD4⁺Т-клетки. Эти Т-клетки путем последующего взаимодействия с В-клетками могут стимулировать выработку аутоантител, которые представляют собой антитела против ядерных антигенов [14]. Образуется два типа антиядерных антигенов – это антитела против SS-A (RO) и анти-SS-B (La), которые образуются против рибонуклеопротеинов SS-A и SS-B.

Материалы аутоантигена, высвобождаемые эпителиальными клетками слюнных желез, активируют плазматоцитоподобные дендритные клетки, а затем эти клетки продуцируют интерферон I типа и фактор активации В-клеток [15]. Последний цитокин, наряду с интерлейкином-6, играет фундаментальную роль в пролиферации и выживании В-клеток, а на более поздней стадии заболевания может индуцировать лимфопролиферативные заболевания [16].

Таким образом, Т-клетки и антитела попадают в кровоток и достигают экзокринных желез, где Т-клетки секретируют цитокины, чтобы привлечь больше иммунных клеток и вызвать воспаление ткани экзокринных желез.

Это приводит к лимфоцитарной инфильтрации. В конечном счете секретируемые цитокины также активируют фибробласты, которые производят фиброзную ткань, заменяя поврежденную. Конечным результатом является потеря секреторных клеток в железах.

Возникающие в результате симптомы БШ можно разделить на две основные категории. Во-первых, это проявления со стороны экзокринных желез, при которых сначала, а иногда и исключительно, происходит вовлечение глаз или слюнных желез. Поражение слезной железы приводит к снижению секреции слез и сухости глаз, нечеткому зрению, раздражению, которое описывается как ощущение песка в глазах, покраснению и, в конечном счете, к кератоконъюнктивиту, который представляет собой воспаление и изъязвление роговицы и конъюнктивы. Поражение слюнных желез обычно приводит к диффузному фиброзу и безболезненному увеличению железы, что требует на начальном этапе исключить новообразование. Диффузное повреждение желез приводит к ксеростомии, или сухости во рту, из-за снижения секреции слюны. Недостаток слюны вызывает атрофию слизистой оболочки и образование трещин на языке. Это также может привести к снижению ощущения вкуса, проблемам с глотанием и разрушению зубов. Если это затрагивает околоушные железы, фиброз может привести к двустороннему увеличению околоушных желез, которые сдавливают близлежащие нервы, вызывая боль. В дыхательных путях БШ вызывает сухость, которая приводит к изъязвлению и кровотечению, и если это влияет на гортань, то может привести к затруднению речи [1, 2].

Внеглангулярные проявления возникают, когда БШ поражает органы за пределами экзокринных желез, особенно если он манифестирует с другим аутоиммунным заболеванием. Системные симптомы могут включать лихорадку, усталость, миалгию, или мышечную боль, потерю веса и лимфаденопатию. Поражение суставов обычно проявляется в виде артралгии, или боли в суставах, с воспалительным артритом или без него, это происходит у 50 % людей с БШ [1]. Также могут быть сосудистые заболевания, такие как пурпура, которая возникает из-за кровотечения в коже, вторичного по отношению к васкулиту, или феномен Рейно. Проблемы с легкими включают хронический кашель, а также интерстициальное заболевание легких. Поражение почек может вызвать интерстициальный нефрит и нарушения функции канальцев, что приводит к повышению уровня креатинина. Наконец, БШ может привести к лимфомам. Например, неходжкинская лимфома, MALT, лимфома. MALT-лимфома может проявляться в виде узлового увеличения околоушной железы вместо диффузного увеличения, обычно наблюдаемого при БШ. Поскольку может быть поражен практически любой орган или железа, диагноз основывается на симптомах, связанных с поражением слюнных желез, рта и глаз. Эти симптомы должны сохраняться более трех месяцев и проявляться ежедневно [2].

Согласно рекомендациям ACR/EULAR 2016 г. классификационные критерии БШ используются у пациентов, имеющих, как минимум, один симптом сухости глаз или сухости во рту или при подозрении на заболевание по опроснику European League Against Rheumatism SS Disease Activity Index questionnaire как минимум с одним положительным ответом [2]. Данные критерии не используются у пациентов при наличии следующих заболеваний:

лучевая терапия области головы и шеи; активный гепатит С (с подтверждением полимеразной цепной реакцией); синдром приобретенного иммунодефицита; саркоидоз; амилоидоз; реакция «трансплантат против хозяина»; IgG4-ассоциированное заболевание. Балльные критерии БШ представлены в табл. 1.

Таблица 1

Диагностические критерии диагноза БШ

Критерий	Балл
1. Очаговый лимфоцитарный сиалоденит в малых слюнных железах с количеством фокусов не менее 1 в 4 мм ² (фокус содержит 50 и более лимфоцитов в 4 мм ² ткани железы)	3
2. Наличие Anti-SSA/Ro	3
3. Результат офтальмологического окрашивания ≥ 5 (или балл Van Bijsterveld ≥ 4) как минимум одного глаза	1
4. Тест Ширмера ≤ 5 мм/5 мин, как минимум одного глаза	1
5. Нестимулированная общая саливация $\leq 0,1$ мл/мин	1

Диагноз БШ может быть выставлен при сумме баллов ≥ 4 указанных выше 5 критериев [1, 2].

Несмотря на тот факт, что БШ впервые была описана шведским офтальмологом Хенриком Шегреном еще в 1933 г. прошлого века, на сегодня данное заболевание продолжает вызывать трудности в дифференциально-диагностическом плане у врачей первичного звена здравоохранения.

Цель исследования. Описание клинического случая БШ в амбулаторно-поликлинических условиях.

Материал и методы исследования

Клинический случай. Пациентка 1984 г. рождения наблюдалась в городской поликлинике № 14 г. Пензы у врача-терапевта с 2015 г.

Жалобы: на эпизоды припухания околоушных слюнных желез.

Анамнез жизни: пациентка не работает, инвалидности нет, перенесла новую коронавирусную инфекцию в декабре 2020 г., гемотрансфузии отрицает, вредных привычек нет, наследственность по ревматологическим заболеваниям не отягощена. Гинекологический анамнез не нарушен, родов 2. Аллергологический анамнез: крапивница на витамины группы В.

Анамнез заболевания: с 2015 г. пациентка отметила наличие диффузных изменений околоушных слюнных желез с обеих сторон. Лечилась у терапевта с диагнозом: сиалоаденопатия, хронический сиалоденит неясной этиологии. Проводились многочисленные соскобы и пункции без морфологической верификации новообразования околоушных слюнных желез. Данные биопсии от 12.03.2015 № 1715-1117: кровь, скопление лимфоидных элементов, межучечное вещество, элементы воспаления.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) от декабря 2016 г. околоушные слюнные железы диффузно увеличены в размерах (25 × 69 × 55 мм справа, слева 28 × 68 × 53 мм, множественные зоны пониженной жидкостной плотности с неровными контурами диаметрами до 8 × 9 мм и 11 × 14 мм с тенденцией к слиянию, наличие мелких конкрементов); подчелюстные слюнные железы асимметричны, структура неоднородна. В феврале,

марте и апреле 2019 г. консультирована в Областном онкологическом диспансере г. Пензы, был выставлен диагноз: опухоль околоушных слюнных желез без морфологической верификации, опухоль слизистой оболочки твердого неба без морфологической верификации. Было рекомендовано хирургическое лечение.

По данным биопсии от 12.03.2019 № 2103–2105 – кровь, межуточное вещество, единичные клетки плоского эпителия.

Магнитно-резонансная томография околоушных слюнных желез от 24.02.2019: хронический сиалоаденит околоушных слюнных желез, реактивная лимфаденопатия.

МСКТ околоушных слюнных желез от 10.07.2019: мультикистозные образования обеих околоушных слюнных желез. Правая околоушная слюнная железа $36 \times 61 \times 59$ мм с мелкобугристыми контурами. В структуре паренхимы множественные мономорфные гиподенсивные кистозные образования овоидной формы от 1 до 5×8 мм. Левая околоушная слюнная железа $41 \times 65 \times 50$ мм с мелкобугристыми контурами. В структуре паренхимы множественные мономорфные гиподенсивные кистозные образования от 1 до 9×10 мм.

В августе 2019 г. была госпитализирована в клинику Первого МГМУ имени И. М. Сеченова на дообследование, где был выставлен диагноз: Доброкачественное новообразование левой околоушной слюнной железы. Доброкачественное лимфопролиферативное поражение околоушной слюнной железы слева и малой слюнной железы твердого неба. Было проведено оперативное лечение – удаление новообразования околоушной слюнной железы от сентября 2019 г. Проводилось иммуногистохимическое исследование новообразования околоушной слюнной железы. *Заключение:* морфоиммуногистохимическая картина соответствует синдрому Шегрена. Убедительных данных за лимфопролиферативное заболевание нет. Далее пациентка была консультирована В. И. Васильевым, профессором, д.м.н. НИИ Ревматологии имени В. А. Насоновой. Повторно осмотрены стекла биоптата околоушных слюнных желез на предмет исключения лимфомы. При проведении иммуноферментного анализа выявлены антитела к Ro/SS-A и La/SS-B ядерным антигенам, а также антинуклеарный фактор (АНФ). Консультирована офтальмологом, проводился тест Ширмера (3 мм). Выставлен окончательный *диагноз:* болезнь Шегрена, хроническое течение. Рекомендована терапия ритуксимабом.

Согласно медицинской документации пациентка не обращалась за медицинской помощью в течение двух лет и терапию моноклональными антителами не получала по неизвестной причине.

В июле 2021 г. была госпитализирована НИИ Ревматологии имени В. А. Насоновой в связи с ухудшением состояния. Пациентку стали беспокоить появление эритематозных высыпаний на холоде, усугубилась сухость слизистых оболочек рта и глаз, припухание околоушных слюнных желез, болезненность в коленных суставах. В ходе обследования была выявлена лейкопения ($3,3 \times 10^9/\text{л}$), антитела к Ro/SS-A (200 Ед/мл), ревматоидный фактор (43 МЕ/мл), АНФ (HEp-2) (1/2560sp). При ультразвуковом исследовании (УЗИ) слюнных желез диагностировано диффузно-неоднородная структура околоушных и подчелюстных слюнных желез. Состояние после резекции левой околоушной слюнной железы. Подчелюстные лимфатические узлы

до $17 \times 8,4$ мм. При проведении сиалографии выявлены были рентгенологические признаки паренхиматозного сиалоаденита справа. Выполнено УЗИ коленных суставов – ультразвуковые признаки синовита левого коленного сустава. Денситометрия, рентгенография кистей и стоп без патологии. Пациентка консультирована стоматологом: в полости рта слизистая оболочка бледно-розового цвета, достаточно увлажнена, при бимануальном массаже слюна из протоков левой слюнной железы выделяется, из протоков правой слюнной железы – капля. Наличие свободной слюны – мало, пенистая. Консультация офтальмолога: сухой кератоконъюнктивит, гипоакримия III степени, эпителиопатия роговицы III степени. Пациентка была выписана с диагнозом: болезнь Шегрена, хроническое течение, с поражением глаз (сухой кератоконъюнктивит, гипоакримия III степени, эпителиопатия роговицы III степени), желез (паренхиматозный сиалоаденит), гематологические нарушения (лейкопения), иммунологические нарушения (анти-Ro/SS-A, РФ), позитивный АНФ. В связи с вышеизложенным рекомендована патогенетическая терапия: метилпреднизолон 4 мг/сут длительно, циклофосфан 200 мг внутримышечно 1 раз в неделю, общий гидроксихлорахин сульфат 200 мг/сут, противопоостеопоретическая терапия.

Результаты исследования и обсуждения

Как известно, многие ревматологические заболевания очень часто «маскируют» другую патологию. И данный клинический случай это ярко демонстрирует. Пациентка в течение четырех лет (с 2015 по 2019 г.) наблюдалась сначала с диагнозом «Хронический сиалоаденит неясной этиологии» затем, после консультации онколога, диагноз был трансформирован в «Опухоль околоушных слюнных желез без морфологической верификации». В 2019 г. после дообследования в клинике Первого МГМУ имени И. М. Сеченова был выставлен диагноз «Доброкачественное новообразование левой околоушной слюнной железы. Доброкачественное лимфопротеративное поражение околоушной слюнной железы слева и малой слюнной железы твердого неба» и в дальнейшем проведена субтотальная паротидэктомия слюнной железы слева в плоскости ветвей лицевого нерва и удаление новообразования твердого неба. И лишь на основании морфоиммуногистохимического анализа новообразования, лабораторных данных (антитела к компоненту SS-A (Ro), позитивный АНФ), консультации офтальмолога был выставлен диагноз: болезнь Шегрена, хроническое течение, с поражением глаз (сухой кератоконъюнктивит, гипоакримия III степени), желез (паренхиматозный сиалоаденит), иммунологические нарушения (анти-Ro/SS-A, РФ), позитивный АНФ.

Поздняя верификация БШ в данном случае сложно отнести к категории врачебной небрежности, поскольку на самом деле «маску» с данного заболевания по современным представлениям может снять не только знание врача первичного звена о данном редком заболевании, но дополнительные методы исследования (наличие анти-SSA/Ro и (или) анти-SSB/La антиядерных антител или позитивный РФ и АНФ) и консультации узких специалистов (офтальмолога, стоматолога). Как результат – поздняя диагностика БШ в данном клиническом примере привела к прогрессированию заболевания и у пациентки дебютировали внеглангулярные проявления (синовит левого коленного сустава).

Заключение

Поздняя диагностика БШ и несвоевременно начатая терапия ухудшают прогноз заболевания и способствуют развитию инвалидизирующих осложнений. В связи с этим особое значение имеет ранняя верификация данного заболевания, основывающаяся на знании особенностей клиники и владении дифференциально-диагностическими навыками врачами первичного звена здравоохранения.

Список литературы

1. Федеральные клинические рекомендации по ревматологии 2018 г. РАМН Институт Ревматологии, Москва, Россия. Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных. URL: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii> (дата обращения: 29.04.2022).
2. Ревматология: Национальное руководство / под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 485 с.
3. Tsuboi H., Asashima H., Takai C. [et al.]. Primary and secondary surveys on epidemiology of Sjögren's syndrome in Japan // *Modern Rheumatology*. 2014. № 24. P. 465–470.
4. Brito-Zerón P., Baldini C., Bootsma H. [et al.]. Sjögren's syndrome // *Nature Reviews Disease Primers*. 2016. № 2. P. 16047. doi:10.1038/nrdp.2016.47
5. Nakamura H., Shimizu, T., Kawakami A. Role of viral infections in the pathogenesis of Sjögren's syndrome: different characteristics of Epstein-Barr virus and HTLV-1 // *Journal of Clinical Medicine*. 2020. № 9 (5). P. 1459. doi:10.3390/jcm9051459
6. Vitali C. Immunopathologic differences of Sjögren's syndrome versus sicca syndrome in HCV and HIV infection // *Arthritis Research and Therapy*. 2011. № 13. P. 233. doi:10.1186/ar3361
7. Song I. W., Chen H. C., Lin Y. F. [et al.]. Identification of susceptibility gene associated with female primary Sjögren's syndrome in Han Chinese by genome-wide association study // *Human Genetics*. 2016. № 135 (11). P. 1287–1294. doi:10.1007/s00439-016-1716-0
8. Meyer O. Interferons and autoimmune disorders // *Joint Bone Spine*. 2009. № 76. P. 464–473. doi:10.1016/j.jbspin.2009.03.012
9. Kiripolsky J., Kramer J. M. Current and emerging evidence for Toll-Like receptor activation in Sjögren's syndrome // *Journal of Immunology Research*. 2018. № 2018. P. 1–12. doi:10.1155/2018/1246818
10. Manoussakis M. N., Kapsogeorgou E. K. The role of intrinsic epithelial activation in the pathogenesis of Sjögren's syndrome // *Journal of Autoimmunity*. 2010. № 35. P. 219–224. doi:10.1016/j.jaut.2010.06.011
11. Rizzo C., Grasso G., Destro Castaniti G. M. [et al.]. Primary Sjogren syndrome: focus on innate immune cells and inflammation // *Vaccines*. 2020. № 8. P. 272. doi:10.3390/vaccines8020272
12. Kapsogeorgou E. K., Abu-Helu R. F., Moutsopoulos H. M. [et al.]. Salivary gland epithelial cell exosomes: a source of autoantigenic ribonucleoproteins // *Arthritis and Rheumatology*. 2005. № 52. P. 1517–1521. doi:10.1002/art.21005
13. Tsunawaki S., Nakamura S., Ohya Y. [et al.]. Possible function of salivary gland epithelial cells as nonprofessional antigen-presenting cells in the development of Sjögren's syndrome // *Journal of Rheumatology*. 2002. № 29. P. 1884–1896.
14. Cornec D., Devauchelle-Pensec V., Tobón G. J. [et al.]. B cells in Sjögren's syndrome: from pathophysiology to diagnosis and treatment // *Journal of Autoimmunity*. 2012. № 39. P. 161–167. doi:10.1016/j.jaut.2012.05.014
15. Thompson N., Isenberg D. A., Jury E. C. [et al.]. Exploring BAFF: its expression, receptors and contribution to the immunopathogenesis of Sjögren's syndrome // *Rheumatology*. 2016. № 55. P. 1548–1555. doi:10.1093/rheumatology/kev420

16. Stergiou I. E., Poulaki A., Voulgarelis M. Pathogenetic mechanisms implicated in Sjögren's syndrome lymphomagenesis: a review of the literature // *Journal of Clinical Medicine*. 2020. № 9. P. 3794. doi:10.3390/jcm9123794

References

1. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po revmatologii 2018 g. RAMN Institut Revmatologii, Moskva, Rossiya. Metody, ispol'zovannye dlya sbora/selektzii dokazatel'stv: poisk v elektronnykh bazakh dannykh = Federal clinical guidelines for rheumatology 2018. Russian Academy of Medical Sciences, Institute of Rheumatology, Moscow, Russia. Methods used to collect/select evidence: electronic database searches.* (In Russ.). Available at: <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii> (accessed 29.04.2022).
2. Nasonov E.L., Nasonova V.A. (eds.). *Revmatologiya: Natsional'noe rukovodstvo = Rheumatology: National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media, 2010:485. (In Russ.)
3. Tsuboi H., Asashima H., Takai C. [et al.]. Primary and secondary surveys on epidemiology of Sjögren's syndrome in Japan. *Modern Rheumatology*. 2014;(24):465–470.
4. Brito-Zerón P., Baldini C., Bootsma H. [et al.]. Sjögren's syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;(2):16047. doi:10.1038/nrdp.2016.47
5. Nakamura H., Shimizu T., Kawakami A. Role of viral infections in the pathogenesis of Sjögren's syndrome: different characteristics of Epstein-Barr virus and HTLV-1. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;(9):1459. doi:10.3390/jcm9051459
6. Vitali C. Immunopathologic differences of Sjögren's syndrome versus sicca syndrome in HCV and HIV infection. *Arthritis Research and Therapy*. 2011;(13):233. doi:10.1186/ar3361
7. Song I.W., Chen H.C., Lin Y.F. [et al.]. Identification of susceptibility gene associated with female primary Sjögren's syndrome in Han Chinese by genome-wide association study. *Human Genetics*. 2016;(135):1287–1294. doi:10.1007/s00439-016-1716-0
8. Meyer O. Interferons and autoimmune disorders. *Joint Bone Spine*. 2009;(76):464–473. doi:10.1016/j.jbspin.2009.03.012
9. Kiripolsky J., Kramer J.M. Current and emerging evidence for Toll-Like receptor activation in Sjögren's syndrome. *Journal of Immunology Research*. 2018;(2018):1–12. doi:10.1155/2018/1246818
10. Manoussakis M.N., Kapsogeorgou E.K. The role of intrinsic epithelial activation in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Journal of Autoimmunity*. 2010;(35):219–224. doi:10.1016/j.jaut.2010.06.011
11. Rizzo C., Grasso G., Destro Castaniti G.M. [et al.]. Primary Sjogren syndrome: focus on innate immune cells and inflammation. *Vaccines*. 2020;(8):272. doi:10.3390/vaccines8020272
12. Kapsogeorgou E.K., Abu-Helu R.F., Moutsopoulos H.M. [et al.]. Salivary gland epithelial cell exosomes: a source of autoantigenic ribonucleoproteins. *Arthritis and Rheumatology*. 2005;(52):1517–1521. doi:10.1002/art.21005
13. Tsunawaki S., Nakamura S., Ohyama Y. [et al.]. Possible function of salivary gland epithelial cells as nonprofessional antigen-presenting cells in the development of Sjögren's syndrome. *Journal of Rheumatology*. 2002;(29):1884–1896.
14. Cornec D., Devauchelle-Pensec V., Tobón G.J. [et al.]. B cells in Sjögren's syndrome: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *Journal of Autoimmunity*. 2012;(39):161–167. doi:10.1016/j.jaut.2012.05.014
15. Thompson N., Isenberg D.A., Jury E.C. [et al.]. Exploring BAFF: its expression, receptors and contribution to the immunopathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheumatology*. 2016;(55):1548–1555. doi:10.1093/rheumatology/kev420
16. Stergiou I.E., Poulaki A., Voulgarelis M. Pathogenetic mechanisms implicated in Sjögren's syndrome lymphomagenesis: a review of the literature. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;(9):3794. doi:10.3390/jcm9123794

Информация об авторах / Information about the authors

Татьяна Николаевна Белугина

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры внутренних болезней,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: beluginatn@gmail.ru

Tat'yana N. Belugina

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department of internal
diseases, Medical Institute, Penza State
University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Юлия Николаевна Грачева

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры внутренних болезней,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: y.gracheva@mail.ru

Yuliya N. Gracheva

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department of internal
diseases, Medical Institute, Penza State
University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Алсу Музафьяровна Куряева

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры внутренних болезней,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: salviya_1@mail.ru

Alsu M. Kuryaeva

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department of internal
diseases, Medical Institute, Penza State
University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Рената Евгеньевна Дементьева

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры внутренних болезней,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: rdementyeva@gmail.com

Renata E. Dement'eva

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department of internal
diseases, Medical Institute, Penza State
University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Ирина Борисовна Матросова

кандидат медицинских наук, доцент
кафедры внутренних болезней,
Медицинский институт, Пензенский
государственный университет
(Россия, г. Пенза, ул. Красная, 40)

E-mail: matrosovaib@mail.ru

Irina B. Matrosova

Candidate of medical sciences, associate
professor of the sub-department of internal
diseases, Medical Institute, Penza State
University (40 Krasnaya street,
Penza, Russia)

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов / The authors declare no conflicts of interests.

Поступила в редакцию / Received 11.05.2022

Поступила после рецензирования и доработки / Revised 03.07.2022

Принята к публикации / Accepted 15.08.2022