

Роль герпес-вирусной инфекции при болезни (синдроме) Шегрена

В.И. Козина¹, Р.М. Балабанова¹, О.Н. Егорова¹, Н.П. Косякова²

¹ГУ Институт ревматологии РАМН, ²ГУ Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН, Москва

Этиология болезни (синдрома) Шегрена (БШ, СШ) неизвестна, однако частое ее развитие у больных гепатитом В, С, СПИДом при инфицированности человеческим лимфотропным вирусом 1-го типа (HLTV 1) предполагает вирусную природу болезни. Многочисленные данные литературы свидетельствуют о перспективности изучения роли вирусной инфекции в развитии БШ и СШ, особенно на ранних стадиях заболевания.

ROLE OF HERPESVIRUS INFECTION IN SJÖ GREN'S DISEASE

V.I. Kozina¹, R.M. Balabanova¹, O.N. Yegorova¹, N.P. Kosyakova²

¹Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, ²D.I Ivanovsky Institute of Virology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The etiology of Sjögren's disease (syndrome) — SD, SS — is unknown; however, its frequent development in patients with hepatitis B or C or AIDS in infection with human lymphotropic virus type (HLTV-1) suggests the viral nature of the disease. A large body of data available in the literature shows the promise of studying the implication of viral infection in the development of SD and SS, at the early stages of the development in particular.

Болезнь Шегрена (БШ) — одно из наиболее распространенных ревматических заболеваний, ведущими клиническими проявлениями которого (по критериям San Diego) являются сухой кератоконъюнктивит и ксеростомия, развивающиеся в результате инфильтрации лимфоцитами слюнных и слезных желез [1, 2].

Для БШ характерны и другие иммунологические нарушения: наличие высоких титров ревматоидного (РФ) и антинуклеарного (АНФ) факторов [3]. По европейским критериям, для диагностики БШ необходимы исследование на анти-SS-A-антитела или результаты биопсии малых слюнных желез. Сложность диагностики БШ по названным критериям заключается в том, что в популяции часто встречаются как сухость глаз, усталость, миалгии, так и наличие РФ и АНФ. Поэтому дифференциальную диагностику БШ необходимо проводить с другими заболеваниями, включая гепатит С, ретровирусную инфекцию, лимфомы, нейропатию, депрессию, первичную фибромиалгию, а также с побочным действием препаратов.

Обсуждается роль генетических нарушений и внешне-средовых факторов в патогенезе БШ. Этиология заболевания неизвестна, хотя частое развитие БШ у больных гепатитом В, С, СПИДом при инфицированности человеческим лимфотропным вирусом 1-го типа (HLTV 1) предполагает вирусную природу БШ.

Патогенез БШ изучали как на моделях животных, так и в клинике (клональности Т-клеточных инфильтратов, выработка цитокинов железистыми эпителиальными клетками, уточнение структуры антигена, активирующего Т- и В-клетки, уровень нейроэндокринных и гормональных факторов). Выявленные различия лимфоидных клеток в крови и железистой ткани свидетельствуют о важной роли их в инициации и постоянстве аутоиммунных процессов при БШ, в частности, апоптозе клеток. Оказалось, что железистые Т-лимфоциты резистентны к апоптозу [4]. На поздних

стадиях БШ в биоптатах малых слюнных желез обнаруживается лишь 50% железистых клеток, что может свидетельствовать о роли иммунных нарушений в снижении нейросекреторного взаимодействия и дисфункции железистых клеток. Подтверждением этой теории служат экспериментальные данные о снижении саливации у грызунов при введении им антител к мускариновым М₃-рецепторам, эти же антитела часто обнаруживаются при БШ [2]. Иницирующий БШ антиген не установлен, но выявлена иммунная реактивность к SS-A, SS-B, фодрину, α-амилазе, углеродной ангидразе. В результате воспаления в железах появляются металлопротеиназы, изменяющие взаимоотношение эпителиальных клеток и матрикса, необходимое для их нормального функционирования [2].

Для идентификации триггерного антигена при БШ проводятся исследования, направленные на уточнение роли вирусов в инициации или поддержании аутоиммунных нарушений при этой патологии. Обсуждается возможное участие вирусов в патогенезе синдрома Шегрена (СШ) [5]. Несоответствие HLA-D/DR-экспрессии в эпителиальных клетках в отсутствие инфильтрации Т-клетками или снижение уровня интерферона γ может служить аргументом в пользу экзогенного фактора, каковым может быть вирус, модулирующий экспрессию генов эпителиальных клеток. Не исключена связь с экспрессией других молекул, обеспечивающих адгезию лимфоцитов в проксимальном эндотелии и проникновение их в экзокринные железы. Аутоиммунный ответ имеет место во всех экзокринных железах при БШ и, возможно, инициирован наличием антигена(ов) к CD4+ Т-клеткам HLA-D/DR + эпителиальных клеток. Активированные CD4+ Т-клетки помогают специфическим В-лимфоцитам трансформироваться в плазматические клетки и секретирующие антитела. Экстенсивная поликлональная активация В-лимфоцитов и их способность секретировать цитокины и пролиферировать *in vitro* согласуется с

возможной вирусиндуцированной активацией иммунокомпетентных клеток. Перекрестная реактивность с ретровирусными антигенами обнаружена в сыворотке больных первичным СШ, а ретровирусная последовательность, выявленная в слюнных железах, свидетельствует в пользу участия ретровирусной инфекции при первичном СШ [5].

Ряд авторов указывает, что человеческий лимфотропный герпес-вирус (ГВ), вирус Эпштейна—Барр (ВЭБ), цитомегаловирус (ЦМВ), ассоциированный с саркомой Капоши ГВ 8-го типа [6] (СКАВ), являются частой причиной разнообразных болезней или симптомов у человека. Повышению частоты заболеваний, обусловленных вирусной инфекцией, способствует иммуносупрессия, в результате которой происходит реактивация вируса, нередко приводящая к фатальному исходу.

Для ранней этиопатогенетической терапии жизненно необходимо обнаружение вируса. Предложенный японскими учеными [6] метод множественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в сочетании с гибридизацией ДНК-последовательности позволяет определить три человеческих ГВ в одном клеточном образце. Эта методика предназначена для выявления специфических регионов в вирусном геноме ВЭБ (EBER1), ЦМВ (IE), СКАВ (LANA). Преклинические исследования этого метода показали, что он позволяет определить как минимум одну копию вирусного генома СКАВ и ЦМВ и 100 копий ВЭБ. Этот высокочувствительный тест не давал перекрестных реакций СКАВ и ЦМВ даже в клетках, инфицированных обоими вирусами. Таким образом, метод обеспечивает быструю и качественную диагностику, необходимую для клинической практики.

При использовании иммунохимического метода ПЦР в парафиновых срезах слюнных желез для определения LMP 1, EBNA 2 и ZEBRA не выявлено различий в частоте обнаружения антигенов ВЭБ у больных с БШ (13,6%) и в контрольной группе (11,7%), на основании чего сделан вывод, что ВЭБ, по-видимому, не играет роли в патогенезе СШ у больных, проживающих в Тунисе [7].

В противоположность этому I. Saito и соавт. считают, что необходимо учитывать количество вирусной ДНК. После 35 циклов амплификации (усиление) было обнаружено 10 копий ДНК ВЭБ в 100 мкл слюны. Метод ПЦР также был использован для выявления ВЭБ и ГВ 6-го типа у больных с лимфолифферативными заболеваниями. Авторы полагают, что эти вирусы могут играть роль в патогенезе данных заболеваний [8].

С помощью ПЦР и иммуногистохимической методики ДНК ВЭБ и антиген ВЭБ определяли в околоушных (12), подчелюстных (15) и малых слюнных (25) железах больных с СШ [9]. Биоптаты больших слюнных желез были взяты у пациентов без заболевания соединительной ткани, губных желез — у больных с первичным СШ (10), ревматоидным артритом (8) и у здоровых лиц (7). Ни в одном из образцов желез не обнаружено специфической реактивности для литического (EA-D, EA, R, VCA) или латентного (EBNA 2, LMP) вирусных антигенов. В то же время были выявлены антитела к EA-D в протоках и ацинусах во всех образцах независимо от наличия (8) или отсутствия (6) ДНК ВЭБ по данным ПЦР. Иммунореактивность протоков к ВЭБ/С3d (CR 2, CD 21)-рецепторам выявлена в 40% образцов. ПЦР позволила обнаружить ДНК ВЭБ в 64% образцов подчелюстных, в 46% — околоушных и в 80% — малых слюнных же-

лез. Таким образом, ВЭБ, не определяемый иммуногистохимически, присутствует в слюнных железах в низком числе копий независимо от клиники СШ. Аналогичного мнения придерживаются L.Y. He и соавт. [10]. Они также используют ПЦР для определения ДНК-последовательности ВЭБ и *in situ* ДНК-гибридизацию, что позволило им выявить в губных железах у 16 из 28 больных СШ ВЭБ-геном. Более того, повышенное содержание ДНК ВЭБ было у больных с более выраженной деструкцией губных желез. Авторы полагают, что ВЭБ обычно находится в латентном состоянии в слюнных железах, но реактивируется при СШ и играет роль в патогенезе болезни. Авторы подчеркивают также высокую специфичность ПЦР и возможность анализировать с ее помощью очень мелкие тканевые биоптаты, как замороженные, так и парафиновые [10].

В отделении ревматологии госпиталя Кошена (Франция) исследовали 55 биоптатов слюнных желез больных первичным и вторичным СШ для выявления ГВ методом ПЦР. В 6 образцах был идентифицирован ВЭБ и в 3 — ВПГ 1. Не было последовательностей, которые бы свидетельствовали о новых ГВ. Авторы считают, что ВЭБ и ВПГ 1 могут быть причастны к развитию СШ [11].

В пользу триггерной роли вирусной инфекции при СШ свидетельствует развитие острого сухого синдрома у больных СПИДом на фоне генерализации ЦМВ-инфекции. Диагноз СШ был подтвержден биопсией околоушных желез. Вся симптоматика сухого синдрома купировалась через несколько дней после внутривенного введения ганцикловира [12].

В лаборатории иммунопатологии госпиталя Сан-Луи (Париж) изучали потенциальную роль ГВ, ретровирусов и вируса гепатита С в патогенезе СШ. Гены и белки ВЭБ значительно чаще обнаруживали в эпителии слюнных желез у больных с СШ, чем в контроле. В большом числе случаев выявляли и ретровирусную последовательность ПЦР. Авторы нашли экспрессию *tax*-гена HTLV 1 в эпителии слюнных желез у 2 больных без признаков ассоциации HTLV 1-болезни и без антител к этому вирусу. Анти-SS-A- и анти-SS-B-антитела обычно не определяются в сыворотке больных с сухим синдромом, выявляющимся при вирусном заболевании. Этот тип сухого синдрома отличается от классического СШ (аутоиммунный). Но авторы предполагают, что длительная персистенция вируса в носоглотке с инфицированием эпителиальных клеток у генетически предрасположенных людей может привести к лимфоидной пролиферации и как следствие этого — к деструкции желез [13].

Риск развития лимфом достаточно высок при СШ и РА [3]. Известно, что в их развитии определенную роль играет ВЭБ. При исследовании ткани лимфомы у 21 больного РА и СШ, а также лимфатических узлов у 5 больных РА без лимфомы методом гибридизации *in situ* позитивный ответ получен у 26% больных РА и лишь у 1 больного с СШ. В неопухольных лимфатических узлах ВЭБ не выявлялся. Таким образом, авторы не получили подтверждения роли ВЭБ в малигнизации лимфоидной ткани при СШ [14]. Не подтверждена роль ВЭБ и ВПГ 6 в развитии MALT-лимфомы желудка при СШ. Авторы обследовали 21 больного с СШ и 80 лиц контрольной группы с диспепсией. MALT-лимфома выявлена при биопсии слизистой оболочки желудка в 33,3% случаев при СШ и в 21,5% наблюдений в контроле. *Helicobacter pylori* обнаружен у 71% больных при СШ и у

63% наблюдений в контроле. Геном ВЭБ или ВПГ 6 редко обнаруживался при СШ. Экспансия В-клеток имела место у 9 из 21 больного с СШ, но взаимосвязи лимфоидных фолликулов и клоновости клеток не получено [15].

Для уточнения роли ВЭБ в развитии изменений в слезных и слюнных железах при СШ исследовали методом ПЦР наличие ВЭБ VCA и EA, ЦМВ, герпес зостер, ВПГ 1 в слезной жидкости у больных с СШ (20), инфицированных ВИЧ (19) и здоровых (15). Ни в одном из образцов слезной жидкости не обнаружили ВПГ 1, ЦМВ, герпес зостер. ДНК ВЭБ VCA была найдена у 4 больных с СШ, что достоверно не отличалось от контроля ($p=0,18$). 12 больных с ВИЧ-инфекцией имели ВЭБ VCA-инфекцию (различия с контролем достоверны – $p=0,0002$) и СШ ($p=0,014$). ДНК ВЭБ EA найдена у 3 больных с ВИЧ-инфекцией и у 1 с вторичным СШ как коинфекция с ВЭБ VCA ($p=0,001$). Не наблюдалось корреляции клиники сухого кератоконъюнктивита и ВЭБ. Наличие ВЭБ скорее отражает изменения иммунного статуса, имеющего место при ВИЧ-инфекции и СШ [16].

Не подтверждена роль ВЭБ в инициации первичного СШ при исследовании биоптатов и титра антител, исследованных у больных с СШ, инфекционным мононуклеозом и в контрольной группе. Вирусная ДНК, определяемая методом гибридизации *in situ*, была позитивной лишь в 2 из 12 случаев при СШ и в 6 из 10 в контроле. Титр антител IgA, IgM, IgG (ELISA) был нормальным у всех больных с СШ, при ИМ титр IgM к EBNA 1 и IgG к антигену ВЭБ оказался повышен [17]. Частоту латентной вирусной инфекции (ВЭБ, ЦМВ и ГВ 6) изучали у больных РА с и без СШ методом ПЦР в сравнении с контролем. Наличие вируса определяли в периферических моноцитах, полиморфно-ядерных клетках и/или мононуклеарах (эпителиальные клетки из слюнных желез). Исследовали также аутоантитела и антивирусные антитела. Частота ВЭБ-латентной инфекции была в 2 раза выше при РА (независимо от наличия СШ), чем в контроле, а ГВ – в 7 раз выше, но только в клетках, изолированных из слюнных желез. Этот факт может, по мнению авторов, отражать текущий воспалительный процесс, влияние терапии и/или низкую локальную иммунную способность [18].

Число исследований роли ВПГ 6 при СШ ограничено. При изучении уровня антител к ВПГ 6 в сыворотке 49 больных с первичным СШ и 50 лиц контрольной группы, а также методом ПЦР вирусную ДНК обнаружили в биоптатах лабиальных слюнных желез у 34 и 15 обследованных соответственно. Различий в серопозитивности к ВПГ не отмечено у 63,3% больных и у 50% лиц контрольной группы. Вирусная ДНК выявлена в периферических мононуклеарах соответственно в 22,41 и 12% случаев, а в биоптатах слюнных желез – в 8,8 и 6,64% [19]. Таким образом, все три методики не позволили высказаться в пользу этиологической роли ВПГ 6.

P.J. Venables и соавт. исследовали уровень антител к ЦМВ и вирусному капсидному антигену ВЭБ у 26 больных первичным СШ, 41 больного РА и 26 здоровых. Титры IgG-антител к ВЭБ (капсидный антиген) и ЦМВ были сходными во всех трех группах, в то время как существенное повышение антител к ВЭБ раннего антигена (EA) отмечено только у больных РА. Ложноположительные IgM анти-ЦМВ-антитела выявлены у 1 больного с СШ и 20 больных РА, что

явилось результатом наличия РФ. Эти данные не подтвердили предположение о выраженном иммунологическом ответе на эти вирусы [20]. В то же время L. Oiggi и соавт., исследуя сыворотки 28 больных с первичным СШ и 20 здоровых на уровень антител к ВЭБ и ЦМВ, не получили различий в уровне антител к ЦМВ. Что касается ВЭБ, то средний титр антител к ядерному антигену ВЭБ был значительно выше при СШ, титр антител был выше у SS-B-позитивных пациентов, чем у SS-B-негативных ($p<0,050$). Эти результаты и наличие 2 ВЭБ-кодированных РНК свидетельствуют об участии ВЭБ и патогенезе СШ [21].

Методом ELISA исследовали уровень IgG и IgM к ЦМВ у больных с СШ, который был соответственно в 2 и 3 раза выше, чем в контроле [22]. Метод ELISA и комплементфиксирующий тест (КФ) использовали J.J. Thorn и соавт. для определения уровня антител к ЦМВ у больных с первичным (21) и вторичным (19) СШ. Сыворотки 15 ЦМВ-негативных пациентов, 15 ЦМВ-позитивных, 36 больных с первичной ЦМВ-инфекцией и 3 – с рецидивирующей служили контролем. Уровень ЦМВ-антител при СШ был сходен с таковым в популяции. У 5 больных с первичным СШ (24%) имелись высокие показатели КФ с ЦМВ, что не связано с клиникой ЦМВ-инфекции. Уровень антител Ig-класса у этих пациентов не был повышен. Авторы предполагают, что КФ-антитела к ЦМВ могут играть роль при первичном СШ [23].

Проведено серологическое исследование для уточнения роли ВПГ 6 у больных с СШ со злокачественными лимфомами и саркомами. IgG-антитела к ВПГ 6 были выявлены у 36% больных с СШ, 41% – саркоидозом и 50–70% – злокачественными лимфомами. В то же время гибридизация *in situ* в биоптатах лимфатических узлов была позитивна на ВПГ 6 лишь в 1 из 6 биоптатов у больных саркоидозом [24].

Отечественные авторы не выявили закономерности в развитии СШ у инфицированных вирусами гепатита В, С, Е, ГВ [25–27]. Эти работы свидетельствуют о противоречивости данных о триггерной роли вирусов в инициации СШ. Однако экспериментальные данные, полученные Y. Ohyama и соавт., указывают на необходимость поиска этиологически значимого фактора. На мышиную модель (autoimmune-prone) NZ M 2328 была показана способность мышинного ЦМВ (МЦМВ) индуцировать острую и хроническую железистую болезнь слюнных и слезных желез. Авторы провели эксперимент для подтверждения этих данных. NZ M 2328-мышам внутрибрюшинно вводили МЦМВ. Через 14–28 дней вирус определялся в слюнных и слезных железах, что коррелировало с острым воспалением в подчелюстных железах. После латентного периода вирус в железах уже не обнаруживался методом ПЦР, но у самок NZ M 2328 развивалось тяжелое хроническое перидуктальное воспаление в подчелюстных и слезных железах в отличие от слабовыраженной инфильтрации у самок B6-Lp-2 b и самцов NZ M 2328 [28].

При острой инфекции инфильтрация идет за счет CD4+, CD8+, B220+, а при хронической – за счет CD4+, B220+. На 90–120-й день после инфицирования выявлено резкое снижение секреторной функции слюнных желез. На течение почечной патологии у этих мышей МЦМВ существенно не влиял. Результаты исследования свидетельствуют о том, что хроническое воспаление, вызванное МЦМВ, снижает секреторную функцию, аналогичные данные получены

при СШ. Таким образом, вирусы, инфицирующие железы, могут играть ведущую роль в хронизации воспаления [28].

Поиск этиологического фактора имеет практическое значение, так как наряду с иммуносупрессорами, биологическими агентами (Мабтера) позволяет использовать препараты (лефлюномид), блокирующие *de novo* синтез пиримидина и обладающие противовирусным эффектом [11, 29].

В пользу участия вирусов в хронизации воспаления при БШ свидетельствуют данные авторов, использовавших противовирусный препарат зидовудин для лечения 7 пациенток [30]. Позитивный результат был получен в от-

ношении всех субъективных проявлений (сухость в глазах и полости рта, усталость, оценка качества жизни), а также по объективным параметрам оценки глазного синдрома (тест Ширмера, флуоресциновое время, окраска бенгальским розовым). При этом лабораторные показатели значительно не изменились. Клиническое улучшение сохранялось в течение месяца после лечения.

Таким образом, многочисленные данные литературы свидетельствуют о перспективности изучения роли вирусной инфекции в развитии БШ/СШ, особенно на ранних стадиях заболевания.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Fox R.I. Sjögren's syndrome. Controversies and progress. Clin Lab Med 1997; 17(3): 431–44.
2. Fox R.I., Törnwall J., Maruyama T. et al. Evolving concepts of diagnosis, pathogenesis, and therapy of Sjögren's syndrome. Curr Opin Rheumatol 1998; 10(5): 446–56.
3. Васильев В.И. Болезнь Шегрена: клинико-лабораторные, иммуноморфологические проявления и прогноз. Дис. ... д-ра. мед. наук М., 2007.
4. Fox R.I. Update in Sjögren syndrome. Curr Opin Rheumatol 2000; 12(5): 391–8.
5. Moutsopoulos H.M., Papadopoulos G.K. Possible viral implication in the pathogenesis of Sjögren syndrome. Eur J Med 1992; 1(4): 219–23.
6. Fujimuro M., Nakaso K., Nakashima K. et al. Multiplex PCR-based DNA array for simultaneous detection of three human herpesviruses, EVB, CMV and KSHV. Exp Mol Pathol 2006; 80(2): 124–31.
7. Trimeche M., Ziadi S., Amara K. et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in Sjögren's syndrome in Tunisia. Rev Med Interne 2006; 27(7): 519–23.
8. Saito I., Nishimura S., Kudo I. et al. Detection of Epstein-Barr virus and human herpes virus type 6 in saliva from patients with lymphoproliferative diseases by the polymerase chain reaction. Arch Oral Biol 1991; 36(11): 779–84.
9. Deacon E.M., Matthews J.B., Potts A.J. et al. Detection of Epstein-Barr virus antigens and DNA in major and minor salivary glands using immunocytochemistry and polymerase chain reaction: possible relationship with Sjögren's syndrome. J Pathol 1991; 163(4): 351–360.
10. He L.Y., Wang J.H., Wang S.W. Interrelationship between Epstein-Barr virus and Sjögren's syndrome. Zhonghua Yi Xue Za Zhi 1994; 74(2): 97–9, 127–8.
11. Perrot S., Calvez V., Escande J.P. et al. Prevalences of herpesviruses DNA sequences in salivary gland biopsies from primary and secondary Sjögren's syndrome using degenerated consensus PCR primers. J Clin Virol 2003; 28(2): 165–8.
12. Van Vooren J.P., Farber C.M., Daelemans P. et al. Acute Sjögren-like syndrome as the first manifestation of a generalized CMV infection in a patient with AIDS. J Laryngol Otol 1995; 109(11): 1113–4.
13. Mariette X. Sjögren's syndrome and virus. Rev Med Interne 1994; 15(9): 601–6.
14. Dawson T.M., Starkebaum G., Wood B.L. et al. Epstein-Barr virus, methotrexate, and lymphoma in patients with rheumatoid arthritis and primary Sjögren's syndrome: case series. J Rheumatol 2001; 28(1): 47–53.
15. Ferraccioli G.F., Sorrentino D., De Vita S. et al. B cell clonality in gastric lymphoid tissues of patients with Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 1996; 55(5): 311–6.
16. Willoughby C.E., Baker K., Kaye S.B. et al. Epstein-Barr virus (types 1 and 2) in the tear film in Sjögren's syndrome and HIV infection. J Med Virol 2002; 68(3): 378–83.
17. Venables P.J., Baboonian C., Horsfall A.C. et al. The response to Epstein-Barr virus infection in Sjögren's syndrome. J Autoimmun 1989; 2(4): 439–48.
18. Newkirk M.M., Watanabe Duffy K.N., Leclerc J. et al. Detection of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and herpes virus-6 in patients with rheumatoid arthritis with or without Sjögren's syndrome. Br J Rheumatol 1994; 33(4): 317–22.
19. Ranger-Rogez S., Vidal E., Labrousse F. et al. Large-scale study suggests no direct link between human herpesvirus-6 and primary Sjögren's syndrome. J Med Virol 1995; 47(3): 198–203.
20. Venables P.J., Ross M.G., Charles P.J. et al. A seroepidemiological study of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in rheumatoid arthritis and sicca syndrome. Ann Rheum Dis 1985; 44(11): 742–6.
21. Origi L., Hu C., Bertetti E. et al. Antibodies to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in primary Sjögren's syndrome. Boll Ist Sieroter Milan 1988; 67(4): 265–74.
22. Shillitoe E.J., Daniels T.E., Whitcher J.P. et al. Antibody to cytomegalovirus in patients with Sjögren's syndrome. As determined by an enzyme-linked immunosorbent assay. Arthritis Rheum 1982; 25(3): 260–5.
23. Thorn J.J., Oxholm P., Andersen H.K. High levels of complement fixing antibodies against cytomegalovirus in patients with primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol 1988; 6(1): 71–4.
24. Biberfeld P., Petren A.L., Eklund A. et al. Human herpesvirus-6 (HHV-6, HBLV) in sarcoidosis and lymphoproliferative disorders. J Virol Methods 1988; 21(1–4): 49–59.
25. Yakimchuk K.S. Chronic infection with hepatitis and herpes viruses in patients with Sjögren's disease. Bull Exp Biol Med 2002; 133(1): 54–7.
26. Chernetsova O.V., Lopatkina T.N., Popova I.V. et al. The rate of HCV-RNA detection in the serum, saliva, and tissue of the minor salivary glands in chronic hepatitis C with Sjögren's syndrome. Klin Med (Mosk) 2003; 81(7): 37–40.
27. Грачева В.А. Клиника и течение болезни Шегрена, развившейся в молодом возрасте. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1997.
28. Ohya Y., Carroll V.A., Deshmukh U. et al. Severe focal sialadenitis and dacryoadenitis in NZM2328 mice induced by MCMV: a novel model for human Sjögren's syndrome. J Immunol 2006; 177(10): 7391–7.
29. Waldman W.J., Knight D.A., Lurain N.S. Novee mechanism of inhibition of CHV by the experimental immunosuppressive agent leflunomide. Transplantation 1999; 68(6): 814–25.
30. Steinfeld S.D., Demols P., Van Vooren I.P. Zidovudine in primary Sjögren syndrome. Rheumatol (Oxford) 1999; 38(6): 814–7.