

# Клинико-иммунологические особенности фенотипа системной красной волчанки в сочетании с синдромом Шегрена

Соловьев С.К.<sup>1</sup>, Асеева Е.А.<sup>1</sup>, Баранов А.А.<sup>2</sup>, Ли́ла А.М.<sup>1,3</sup>, Никишина Н.Ю.<sup>1</sup>, Глухова С.И.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль;

<sup>3</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5;

<sup>3</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Проблема клинико-иммунологической гетерогенности системной красной волчанки (СКВ) представляется весьма актуальной, в частности сочетание СКВ и синдрома Шегрена (СШ) предопределяет более благоприятный прогноз и особенности терапии.

**Цель исследования** — охарактеризовать клинико-иммунологические особенности сочетания СКВ и СШ.

**Материал и методы.** В ретроспективное исследование включено 44 больных СКВ с СШ и 356 пациентов с СКВ без СШ, госпитализированных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с 2013 по 2021 г. Две группы пациентов сравнивали по продолжительности жизни, клиническим проявлениям, лабораторным показателям и терапии.

**Результаты и обсуждение.** Определены следующие фенотипические особенности клинико-иммунологического варианта СКВ с СШ: значимо большая продолжительность СКВ ( $p < 0,01$ ); более высокая частота полиартрита ( $p = 0,01$ ) и синдрома Рейно ( $p < 0,003$ ) в дебюте заболевания. При СКВ с СШ за время болезни чаще, чем при СКВ без СШ, выявлялись подострая кожная красная волчанка, синдром Рейно, поражение периферической нервной системы (сенсорная полиневропатия и дистальная сенсорно-моторная полиневропатия),  $p < 0,0001$ . Среди лабораторных нарушений у больных СКВ с СШ в большем числе случаев наблюдались лейкопения ( $p < 0,0001$ ), антитела к SSA/Ro, SSB/La и ревматоидный фактор ( $p < 0,0001$ ). В группе СКВ с СШ преобладал хронический вариант течения СКВ по классификации В.А. Насоновой и отмечалась более низкая активность, не требующие проведения терапии высокими дозами глюкокортикоидов; в этой группе значимо чаще применялись ритуксимаб ( $p < 0,01$ ), циклофосфан и метотрексат.

**Заключение.** Таким образом, установлены значимые клинико-лабораторные различия между СКВ с СШ и без СШ, наличие которых определяет прогноз, подходы к патогенетической терапии и мониторингу.

**Ключевые слова:** сочетание системной красной волчанки с синдромом Шегрена; клинико-иммунологические особенности.

**Контакты:** Сергей Константинович Соловьев; [sksoloviev@mail.ru](mailto:sksoloviev@mail.ru)

**Для ссылки:** Соловьев СК, Асеева ЕА, Баранов АА, Ли́ла АМ, Никишина НЮ, Глухова СИ. Клинико-иммунологические особенности фенотипа системной красной волчанки в сочетании с синдромом Шегрена. Современная ревматология. 2023;17(4):50–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-50-56

## Clinical and immunologic features of the phenotype of systemic lupus erythematosus combined with Sjögren's syndrome

Solovyev S.K.<sup>1</sup>, Aseeva E.A.<sup>1</sup>, Baranov A.A.<sup>2</sup>, Lila A.M.<sup>1,3</sup>, Nikishina N.Yu.<sup>1</sup>, Glukhova S.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; <sup>3</sup>Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>5, Revolytziionnaya Street, Yaroslavl 150000, Russia; <sup>3</sup>2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

The problem of clinical and immunological heterogeneity of systemic lupus erythematosus (SLE) is of great interest, especially the combination of SLE and Sjögren's syndrome (SjS) determines a more favorable prognosis and specifics of therapy.

**Objective:** to characterize the clinical and immunological features of SLE combined with SjS.

**Material and methods.** The retrospective study included 44 patients with SLE combined with SjS and 356 patients with SLE without SjS, hospitalized at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology between 2013 and 2021. The two groups of patients were compared in terms of life expectancy, clinical manifestations, laboratory parameters and therapy.

**Results and discussion.** The following phenotypic features of the clinical and immunological variant of SLE combined with SjS were found: significantly longer duration of SLE ( $p<0.01$ ); higher incidence of polyarthritis ( $p=0.01$ ) and Raynaud's syndrome ( $p<0.003$ ) at disease onset. Subacute cutaneous lupus erythematosus, Raynaud's syndrome, peripheral nervous system involvement (sensory polyneuropathy and distal sensory-motor polyneuropathy) were found more frequently in SLE combined with SjS than in SLE without SjS,  $p<0.0001$ . Among laboratory abnormalities in SLE patients with SjS, leukopenia ( $p<0.0001$ ), antibodies to SSA/Ro, SSB/La, and rheumatoid factor ( $p<0.0001$ ) were observed in a greater number of cases. In the group of SLE combined with SjS, the chronic variant of SLE course according to the classification of V.A. Nasonova, and lower activity were observed, which didn't not require therapy with high doses of glucocorticoids; in this group, rituximab ( $p<0.01$ ), cyclophosphamide and methotrexate were used significantly more often.

**Conclusion.** Thus, significant clinical and laboratory differences were found between SLE with SjS and without SjS. They determine prognosis, approaches to pathogenetic therapy and monitoring.

**Keywords:** combination of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome; clinical and immunological features

**Contact:** Sergei Konstantinovich Solovyov; [sksoloviev@mail.ru](mailto:sksoloviev@mail.ru)

**For reference:** Solovyev SK, Aseeva EA, Baranov AA, Lila AM, Nikishina NYu, Glukhova SI. Clinical and immunologic features of the phenotype of systemic lupus erythematosus combined with Sjögren's syndrome. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(4): 50–56. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-4-50-56

Синдром Шегрена (СШ) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся лимфоцитарной инфильтрацией и дисфункцией экзокринных желез, что приводит к развитию сухости полости рта, глаз, в ряде случаев половых органов и кожных покровов. Выделяют первичный (ПСШ) и вторичный (ВСШ) СШ, развивающийся в рамках других аутоиммунных ревматических заболеваний — ревматоидного артрита (РА), системной красной волчанки (СКВ), системной склеродермии [1–3]. Первая публикация о развитии СШ при СКВ принадлежит J.M. Heaton [4], автор предположил, что сопутствующий СШ способствует более благоприятному, хроническому течению СКВ. В ряде последующих исследований было подтверждено наличие особого клинического фенотипа СКВ с ВСШ с преобладанием в клинической картине поражения кожи и суставов и невысокой частотой поражения внутренних органов [5, 6]. Эпидемиологические аспекты СКВ и ПСШ имеют как некоторое сходство, так и различия. Так, соотношение женщин и мужчин при ПСШ составляет 20:1, в то время как при СКВ — в среднем 10:1, пик заболеваемости при ПСШ приходится на 40–60 лет, при СКВ — на 17–35 лет, распространенность ПСШ выше у представительниц белой расы, а ВСШ — у афроамериканцев [7]. В клинической картине СКВ с СШ и ПСШ обнаруживается много сходных симптомов, однако есть и существенные несоответствия: так, полисерозит, гломерулонефрит и поражение центральной нервной системы (ЦНС) с развитием судорог и психоза при СКВ в сочетании с СШ наблюдаются значительно чаще, чем при ПСШ [8–9]. Хотя синдром «сухого глаза» является практически неотъемлемой частью клинических проявлений СШ, поражение различных структур глаза наблюдается приблизительно у 30% больных СКВ без ВСШ [10–12]. В то же время частота выявления ксеростомии у пациентов с ВСШ при СКВ значительно выше, чем при СКВ без СШ [13–16]. Существенные различия между ПСШ и ВСШ при СКВ были установлены в двух больших клинико-иммунологических исследованиях [17, 18]. Так, по данным Q. Yao и соавт. [17], при СКВ с СШ по сравнению с изолированной СКВ отмечалась более высокая частота развития язвенного стоматита, наличия антител к SSA/Ro- и к SSB/La-антигенам; частота выявления антител к двуспиральной ДНК (дсДНК) была сопоставимой в обеих группах, а антитела к Sm-антигену и антикардиолипиновые антитела чаще обнаруживались у пациентов с СКВ без СШ. Важное значение

для клинической практики имеет то, что у больных СКВ с СШ было более длительное течение болезни, а дебют наблюдался в более старшем возрасте [18, 19]. По некоторым данным, развитие СШ в большей степени ассоциируется с подострой кожной красной волчанкой, чем с наличием дискоидного поражения кожи, более характерного для СКВ [20], а частота коморбидных заболеваний, в том числе инфекций, при ПСШ значительно ниже, чем при СКВ. В то же время присоединение СШ к СКВ существенно повышает риск развития лимфомы [18, 21]. Определенное сходство и различия наблюдаются и в ключевых звеньях патогенеза ПСШ и ВСШ при СКВ. Так, пролиферация активированных В-лимфоцитов играет ключевую роль в развитии как СКВ, так и ПСШ. Известно также, что в сыворотке крови и тканях больных СКВ и ПСШ обнаруживаются высокие концентрации интерферона (ИФН) I типа, что указывает на активацию регуляторных факторов (например, IRF8 и IRF9) и клеток врожденного иммунного ответа [3, 22–25].

**Материал и методы.** В исследование включено 400 пациентов с СКВ, соответствовавших критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 г. [26], госпитализированных в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) с 2013 по 2021 г. Всем пациентам проводилось стандартное обследование с оценкой активности заболевания по индексу SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2K) [27], иммунологических показателей, клинического и биохимического анализов крови, анализов мочи по унифицированным методикам. Для изучения необратимых повреждений органов использовался индекс повреждения (ИП) SLICC/ACR (American College of Rheumatology), который учитывает изменения в 12 органах и системах, возникшие после начала заболевания и сохраняющиеся более 6 мес [28]. Особенности дебюта болезни описывали в соответствии с классификацией В.А. Насоновой 1972 г., в которой начало СКВ характеризуется как острое, подострое или хроническое [29]. Для определения дальнейшего течения СКВ применялась классификация S.G. Вагг — М. Petri 1999 г., согласно которой выделяют рецидивирующе-ремиттирующее, хронически активное течение и медикаментозную ремиссию [27]. Стоματοлогический осмотр с проведением сиалометрии и сиалографии околоушных слюнных желез осуществлялся в консультативно-диагностическом центре НИИР им. В.А. Насо-

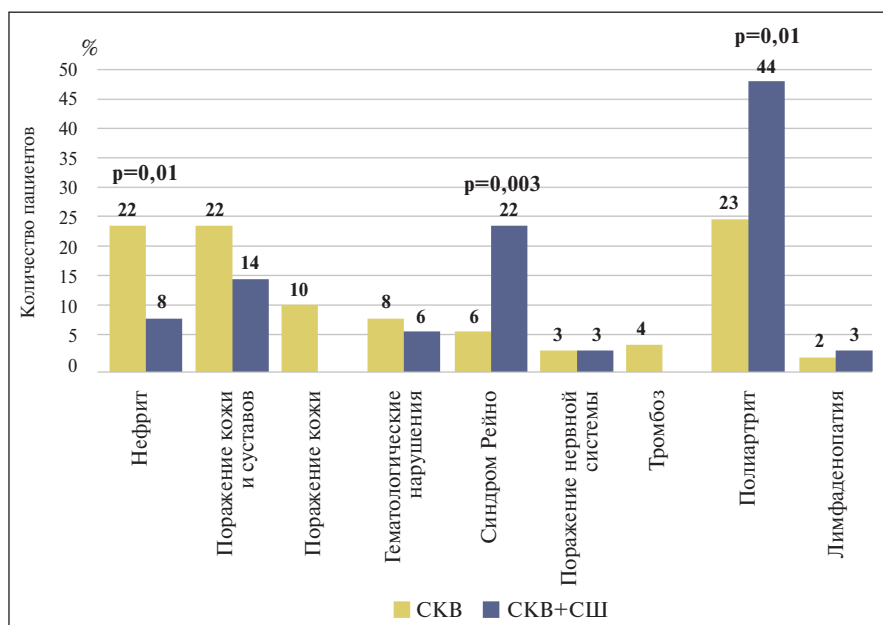
новой. По данным сиалометрии ксеростомия регистрировалась при уменьшении саливации до <2,5 мл в течение 5 мин после стимуляции раствором аскорбиновой кислоты. Для подтверждения паренхиматозного паротита у пациентов с ксеростомией выполнялась биопсия малой слюнной железы. Офтальмологическое обследование включало проведение стимулированного теста Ширмера для определения выраженности гипоакримии, пробы Норна для оценки устойчивости прекорнеального слоя по скорости образования сухих пятен слезной пленки на роговице, окрашивание эпителия конъюнктивы/роговицы бенгальским розовым и флюоресцеином для выявления сухого кератоконъюнктивита. Уменьшение результата стимулированного теста Ширмера до <10 мм подтверждало наличие гипоакримии.

Статистический анализ осуществлялся с помощью компьютерной программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc., США). Проверка соответствия распределения показателей нормальному закону проводилась по величине коэффициентов асимметрии и эксцесса и критерия Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении определяли среднее (M) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ), при распределении, отличном от нормального, – медиану и интерквартильный интервал (Me [25-й; 75-й перцентили]). Непараметрические статистические методы (критерий Вилкоксона) применялись в тех случаях, когда распределение величин отличалось от нормального. При сравнении количественных показателей использовался критерий Пирсона  $\chi^2$  и двусторонний Z-критерий, для сравнения процентов – t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни, а также критерий Краскела–Уоллиса. Значимость отношения шансов (ОШ) определялась в зависимости от значений 95% доверительного интервала (ДИ); статистическая значимость – при наличии обеих границ ДИ >1 или <1. Если ДИ включал 1, делали вывод об отсутствии статистической значимости. Для определения степени выраженности взаимосвязи показателей использовался корреляционный и факторный анализ.

**Результаты.** СШ был выявлен у 44 (11%) пациентов с СКВ на основании отечественных критериев [31]. При подозрении на СШ основанием для обследования служили следующие показания: жалобы на сухость во рту и/или в глазах, гипоакримию и/или рецидивирующий паротит в анамнезе; и/или наличие антинуклеарного фактора (АНФ), ревматоидного фактора (РФ), и/или антител к Ro/SSA и/или La/SSB. Все 44 пациента прошли обязательное офтальмологическое и стоматологическое дообследование для подтверждения диагноза СШ. На основании результатов проведенных исследований хронический паренхиматозный паротит был диагностирован у 40 (90%), сухой к-

Таблица 1. Характеристика больных двух групп  
Table 1. Characteristics of the patients in two groups

Показатель	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=356)	p
Женщины/мужчины, n (%)	42 (95)/2(5)	321 (90)/35 (10)	–
Возраст, годы, M $\pm$ $\sigma$	39,75 $\pm$ 13,04	34,73 $\pm$ 11,66	–
Длительность болезни годы, M $\pm$ $\sigma$	8,00 $\pm$ 6,90	4,75 $\pm$ 1,89	0,01
SLEDAI-2K, баллы, M $\pm$ $\sigma$	9,16 $\pm$ 6,88	9,83 $\pm$ 8,24	–
ИП SLICC, баллы, M $\pm$ $\sigma$	1,6 $\pm$ 1,2	1,9 $\pm$ 1,5	–



Симптоматика дебюта при СКВ с СШ и СКВ без СШ  
Symptoms in debut of SLE combined with SjS and SLE without SjS

ратоконъюнктивит – у 24 (55%) больных СКВ с подозрением на сопутствующий СШ. Сочетание поражения слюнных желез и глаз наблюдалось у 20 (45%) больных, изолированное поражение слюнных желез – у 20 (45%), изолированное поражение глаз – у 4 (10%). Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 44 больных СКВ с СШ, во 2-ю – 356 пациентов с СКВ без СШ. В табл. 1 приводится сравнительная характеристика двух групп больных. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, активности СКВ по SLEDAI-2K, ИП SLICC. На момент госпитализации в клинику SLEDAI-2K в 1-й и 2-й группах составлял в среднем 9,16 $\pm$ 6,88 и 9,83 $\pm$ 8,24 балла, ИП SLICC – 1,6 $\pm$ 1,2 и 1,9 $\pm$ 1,5 балла соответственно. Длительность СКВ была статистически значимо больше в группе с СШ (p=0,01).

Частота событий, предшествовавших дебюту заболевания, у пациентов обеих групп существенно не различалась. Среди событий, способных спровоцировать развитие болезни, у пациентов с СКВ и СШ были беременность (n=8, 18%), а также инфекционные заболевания (острая респираторная вирусная инфекция) и инсоляция (n=6, 14%). Прием гормональных пероральных контрацептивов, переохлаждение и вакцинация наблюдались соответственно в 3 (7%), 3 (7%)

и 2 (4%) случаях. Вместе с тем первыми признаками заболевания в 1-й группе (СКВ с СШ) чаще, чем во 2-й группе, были полиартрит ( $n=19$ , 44%;  $p=0,01$ ) и синдром Рейно ( $n=10$ , 22%;  $p=0,003$ ). Ни у одного пациента 1-й группы в дебюте заболевания не наблюдалось изолированных кожных проявлений и тромбозов (см. рисунок).

Сочетание поражения кожи и полиартрита в дебюте выявлено у 6 (14%) больных СКВ с СШ.

Среди клинических проявлений у пациентов с СКВ с СШ за время болезни чаще выявлялись подострая кожная красная волчанка (18%), синдром Рейно (40%), поражение периферической нервной системы (сенсорная полиневропатия и дистальная сенсорно-моторная полиневропатия – 20%, в отличие от пациентов без СШ, у которых эти признаки встречались в 1, 14 и 3% случаев соответственно ( $p<0,0001$ ; табл. 2). Поражение ЦНС при СКВ с СШ проявлялось мигренеподобной головной болью и встречалось реже, чем у пациентов 2-й группы ( $p=0,05$ ).

Поражение легких с развитием интерстициального пневмонита при СКВ с СШ отмечалось статистически значимо чаще, чем в группе СКВ без СШ (соответственно в 13 и 5% случаев;  $p=0,03$ ).

Среди лабораторных нарушений при СКВ с СШ в большем числе случаев, чем при отсутствии СШ, наблюдались лейкопения ( $p<0,0001$ ), позитивность по антителам к SSA/Ro, SSB/La и РФ ( $p<0,0001$ ; табл. 3).

В обеих группах преобладало рецидивирующе-ремиттирующее течение заболевания, которое встречалось у 76 и 86% пациентов соответственно, при этом частота медикаментозных ремиссий и хронически активного течения значимо не различалась. В дебюте в группе с СШ превалировал хронический вариант течения СКВ по классификации В.А. Насоновой (72%), выявлявшийся чаще, чем при СКВ без СШ (49%),  $p=0,01$ . Острое и подострое течение СКВ в 1-й группе отмечалось реже.

При анализе терапии, применяемой в реальной клинической практике (табл. 4), у пациентов обеих групп также были выявлены различия. Так, в дебюте СКВ с СШ назначались более низкие дозы ГК (в среднем  $24,52\pm 21,35$  мг/сут;  $p=0,01$ ) и реже проводилась пульс-терапия ГК (у 29% пациентов;  $p<0,0001$ ). Среди цитостатических препаратов при СКВ с СШ значимо чаще, чем при СКВ без СШ, использовались ЦФ и МТ – в 63 и 36% случаев против 43 и 11% случаев ( $p=0,01$  и  $p<0,0001$ ) соответственно. РТМ назначался половине больных СКВ с СШ, что было значимо чаще, чем во 2-й группе ( $p=0,01$ ).

Таблица 2. Частота клинических проявлений у пациентов двух групп, n (%)  
Table 2. Frequency of clinical manifestations in patients in the two groups, n (%)

Признак	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=356)	p
Подострая кожная красная волчанка	8 (18)	4 (1)	0,0001
Алопеция	3 (6)	47 (13)	–
Синдром Рейно	18 (40)	48 (14)	0,0001
Васкулит	6 (14)	67 (19)	–
Полиартрит	42 (95)	310 (87)	–
Поражение легких	6 (13)	17 (5)	0,03
Поражение ЦНС	3 (6)	62 (17)	–
Поражение периферической нервной системы	9 (20)	10 (3)	0,0001
Поражение почек	5 (11)	187 (52)	0,0001
Сухой кератоконъюнктивит	24 (55)	0 (0)	0,0001
Хронический паренхиматозный паротит	40 (90)	0 (0)	0,0001

Таблица 3. Частота лабораторных нарушений у пациентов двух групп, n (%)  
Table 3. Frequency of laboratory abnormalities in patients of two groups, n (%)

Признак	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=356)	p
Анемия	18 (43)	177 (49)	–
Лейкопения	31 (70)	144 (40)	0,0001
Тромбоцитопения	8 (18)	106 (29)	–
Антитела к SSA/Ro	41 (93)	13 (4)	0,0001
Антитела к SSB/La	15 (35)	11 (3)	0,0001
РФ	12 (27)	7 (2)	0,0001
Антитела к дсДНК	15 (34)	291 (82)	0,0001
Антитела к Sm-антигену	20 (45)	17 (5)	0,0001

Таким образом, в результате исследования были выявлены следующие фенотипические особенности клинико-иммунологического варианта СКВ с СШ: значимо большая продолжительность СКВ ( $p<0,01$ ); более частое возникновение полиартрита ( $p=0,01$ ) и синдрома Рейно ( $p<0,003$ ) в дебюте; большая частота подострой кожной красной волчанки, синдрома Рейно, поражения периферической нервной системы (сенсорная полиневропатия и дистальная сенсорно-моторная полиневропатия) на протяжении болезни, в отличие от пациентов с СКВ без СШ ( $p<0,0001$ ). Хронический паренхиматозный паротит имелся у 90%, а сухой кератоконъюнктивит – у 55% больных СКВ с СШ. В группе СКВ с СШ преобладал хронический вариант дебюта СКВ по классификации В.А. Насоновой и наблюдалась более низкая активность, не требующие проведения терапии высокими дозами ГК; в этой группе значимо чаще применялись РТМ, ЦФ и МТ ( $p<0,01$ ).

Таблица 4. Фармакотерапия (за весь период болезни) у пациентов двух групп  
Table 4. Pharmacotherapy (throughout entire disease duration) in patients from two groups

Признак	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=356)	p
ГК при верификации диагноза, мг, M±σ	24,52±21,35	33,34±22,02	0,01
Пульс-терапия ГК	12 (29)	213 (60)	< 0,0001
ЦФ	28 (63)	156 (43)	0,01
АЗА	7 (16)	74 (21)	–
ММФ	5 (11)	79 (22)	–
МТ	16 (36)	10 (11)	< 0,0001
ГКХ	29 (67)	237 (66)	–
РТМ	22 (50)	114 (32)	0,01

**Примечание.** Данные представлены как n (%), если не указано иначе. ГК – глюкокортикоиды; ЦФ – циклофосфан; АЗА – азатиоприн; ММФ – микофенолата мофетил; МТ – метотрексат; ГКХ – гидроксихлорохин; РТМ – ритуксимаб.

**Обсуждение.** Клинико-иммунологический фенотип СКВ с СШ был выявлен у 44 (11%) из 400 пациентов с СКВ, что соответствует данным ранее проведенных исследований, в которых частота СШ при СКВ варьировалась от 8 до 19% [1–3]. Группы больных СКВ с СШ и СКВ без СШ были полностью сопоставимы по полу, возрасту, активности СКВ, наличию повреждений. Длительность СКВ была значимо больше в группе с СШ ( $p=0,01$ ). Значимые различия между группами были установлены при анализе дебюта СКВ. Так, в дебюте при СКВ с СШ по сравнению с СКВ без СШ значимо чаще встречались полиартрит и синдром Рейно, но существенно реже – поражение почек, и полностью отсутствовали такие клинические проявления, как изолированное поражение кожи и тромбозы. Среди клинических проявлений при СКВ с СШ значимо чаще, чем при СКВ без СШ, выявлялись подострая кожная красная волчанка, синдром Рейно, поражение периферической нервной системы (сенсорная полиневропатия и дистальная сенсорно-моторная полиневропатия;  $p<0,0001$ ). Отметим также, что при СКВ с СШ намного чаще, чем при СКВ без СШ, наблюдались поражения легких по типу интерстициального пневмонита (соответственно в 13 и 5% случаев;  $p=0,03$ ), а также поражение глаз и слюнных желез. Аналогичные клинические особенности СКВ с СШ описаны в ряде зарубежных и отечественных исследований [5, 6]. Среди гематологических нарушений при СКВ с СШ чаще, чем при СКВ без СШ, отмечалась лейкопения (в 70 и 40% случаев соответственно;  $p<0,0001$ ). Патогномичной для СКВ с СШ была высокая частота выявления антител к Ro/SSA и La/SSB и РФ ( $p<0,0001$ ). По сравнению с СКВ без СШ при СКВ с СШ значимо реже обнаруживались антитела к ДНК и Sm-антигену. У пациентов с СШ острый вариант дебюта СКВ встречался практически в 2 раза реже, чем при СКВ без СШ, и, напротив, преобладало хроническое течение СКВ по классификации В.А. Насоновой. Более доброкачественный характер течения СКВ с СШ и спектр выявленных лабораторных показателей в нашем исследовании практически полностью соответствуют данным зарубежных авторов [3, 4]. У 44 обследованных нами больных СКВ с СШ не выявлено ни одного случая развития лимфомы. По данным ряда работ, частота развития лимфом при ПСШ значительно

выше, чем при СКВ и РА, т. е. развитие лимфомы ассоциируется с неблагоприятным жизненным прогнозом. Предикторами развития лимфомы при ПСШ являются антитела к Ro/SSA, La/SSB, гипергаммаглобулинемия, криоглобулинемия, низкий уровень С4 и С3, а также лейкопения [31–33].

Остановимся на некоторых особенностях патогенеза СКВ и ПСШ. В ранних работах, посвященных изучению своеобразия патогенеза СКВ с СШ или без СШ, наряду с клиническими различиями между этими группами были выявлены и различия в частоте иммунологических маркеров. Так, А.Н. Ваг и соавт. [34] на фоне более частого выявления повышенного уровня антител к ДНК при СКВ без СШ по сравнению с СКВ с СШ (соответственно 59,1 и 45,4%;  $p<0,001$ ) в последней группе значимо чаще обнаруживали антитела к Ro и La, изолировано или в сочетании друг с другом.

Касаясь возможного участия аутоантител к РНК-связывающему белку Ro60/SSA в патогенезе СКВ и СШ, следует отметить, что последовательность Ro60 273–289 (Ro274) является В-клеточным эпитопом Ro60, а антитела к нему имелись у части пациентов с ПСШ [35, 36]. Среди различных механизмов иммунопатогенеза СКВ и СШ центральное место занимают нарушения регуляции синтеза ИФН I типа [37–40]. Известно, что ПСШ связан с полиморфизмами и профилями экспрессии мРНК, которые указывают на усиленный врожденный иммунный ответ и иммунный ответ на ИФН I типа [37, 38]. Этот ответ коррелировал с сигнатурой ИФН I типа. В целом результаты систематического анализа свидетельствуют о наличии существенной активации пути ИФН I типа преимущественно (57–100%) при СКВ и в меньшей степени (51–70%) при ПСШ [41]. Полагают, что при СКВ в развернутой стадии заболевания большое значение имеет не ИФН I типа, а другие провоспалительные цитокины [42]. Оценивая участие воспалительного паттерна в развитии СКВ с СШ и без него, G. Ruacho и соавт. [43] установили, что средние значения фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , интерлейкина (ИЛ) 6, MСР4, МІР1 $\beta$ , ИЛ12/ИЛ23р40 и ІР10 были выше в группе СКВ с СШ. Полагают, что при СКВ как в сочетании с СШ, так и без него, а также при ПСШ наряду с общими клиническими проявлениями имеет место генетический фон со сходными HLA-ассоциациями, действуют патогенные механизмы активации ИФН I типа и В-клеток, развивается дисрегуляция (нетоз) нейтрофилов [44]. Y. Wang и соавт. [45] выявили сходные профили транскрипции и общие сигнатуры экспрессии генов, связанные со сборкой нуклеосом и гемостазом при СКВ и ПСШ. J. Imgenberg-Kreuz и соавт. [44] при исследовании метилирования ДНК по всему геному у пациентов с СКВ и ПСШ установили широко распространенную общую эпигенетическую архитектуру. Несмотря на разные клинические проявления и прогноз, пациенты с ПСШ и больные СКВ имели схожую иммунологическую архитектуру, стратификация комбинированных первичных когорт пациентов с ПСШ, СКВ и СКВ с СШ с помощью

кластерного анализа К-средних выявила два эндотипа, а динамика показателей повреждения и активности заболевания за 5 лет различалась между двумя эндотипами. Эти результаты могут быть полезны для высокоточной дифференциации иммунологических профилей пациентов с ПСШ и больших СКВ при определении целевых терапевтических подходов [46]. Авторы предлагают новую классификацию (реклассификацию) пациентов с ПСШ, СКВ и СКВ с СШ, основанную на уникальных иммунных сигнатурах периферической крови, которые предсказывают отчетливую долгосрочную активность заболевания и траектории повреждения у пациентов с низкой активностью болезни или без

нее. Две группы пациентов (эндотипы), соответствующие описанным здесь диагностическим границам, являются надежными, поскольку они были получены в результате комплексного анализа с несколькими этапами перекрестной проверки. При этом использование машинного отбора и проверки пациентов может оказаться подходящей стратегией для определения терапевтических подходов.

**Заключение.** В нашем исследовании продемонстрированы существенные клинико-лабораторные различия между большими СКВ с СШ и без СШ. Эти различия имеют большое значение для оценки прогноза, течения, мониторинга и выбора метода патогенетической терапии.

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

1. Anaya JM, Rojas-Villarraga A, Mantilla RD, et al. Polyautoimmunity in Sjögren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016 Aug;42(3):457-72. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.005.
2. Mavragani CP, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. The management of Sjögren's syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006 May;2(5):252-61. doi: 10.1038/ncprheum0165.
3. Psianou K, Panagoulas I, Papanastasiou AD, et al. Clinical and immunological parameters of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2018 Oct;17(10):1053-1064. doi: 10.1016/j.autrev.2018.05.005.
4. Heaton JM. Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Br Med J*. 1959 Feb 21;1(5120):466-9. doi: 10.1136/bmj.1.5120.466.
5. Baer AN, Maynard JW, Shaikh F et al. Secondary Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus defines a distinct disease subset. *J Rheumatol*. 2010 Jun;37(6):1143-9. doi: 10.3899/jrheum.090804.
6. Nossent JC, Swaak AJ. Systemic lupus erythematosus VII: frequency and impact of secondary Sjögren's syndrome. *Lupus*. 1998;7(4):231-4. doi: 10.1191/096120398678920046.
7. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014 Jul 30;6:247-55. doi: 10.2147/CLEP.S47399.
8. Bougea A, Anagnostou E, Konstantinos G, et al. A Systematic Review of Peripheral and Central Nervous System Involvement of Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Primary Sjögren's Syndrome, and Associated Immunological Profiles. *Int J Chronic Dis*. 2015;2015:910352. doi: 10.1155/2015/910352.
9. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 Mar 8;378(10):931-939. doi: 10.1056/NEJMcp1702514.
10. Chen A, Chen HT, Hwang YH et al. Severity of dry eye syndrome is related to anti-dsDNA autoantibody in systemic lupus erythematosus patients without secondary Sjögren syndrome: A cross-sectional analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul;95(28):e4218. doi: 10.1097/MD.0000000000004218.
11. Dammacco R. Systemic lupus erythematosus and ocular involvement: an overview. *Clin Exp Med*. 2018 May;18(2):135-149. doi: 10.1007/s10238-017-0479-9.
12. Silpa-archa S, Lee JJ, Foster CS. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jan;100(1):135-41. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306629.
13. Jung JY, Nam JY, Kim HA, Suh CH. Elevated Salivary Alpha-Amylase Level, Association Between Depression and Disease Activity, and Stress as a Predictor of Disease Flare in Systemic Lupus Erythematosus: A Prospective Case-Control Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jul;94(30):e1184. doi: 10.1097/MD.0000000000001184.
14. Menzies S, O'Shea F, Galvin S, Wynne B. Oral manifestations of lupus. *Ir J Med Sci*. 2018 Feb;187(1):91-93. doi: 10.1007/s11845-017-1622-z.
15. Moori M, Ghafoori H, Sariri R. Nonenzymatic antioxidants in saliva of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016 Mar;25(3):265-71. doi: 10.1177/0961203315605368.
16. Qin R, Steel A, Fazel N. Oral mucosa biology and salivary biomarkers. *Clin Dermatol*. 2017 Sep-Oct;35(5):477-483. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.06.005.
17. Yao Q, Altman RD, Wang X. Systemic lupus erythematosus with Sjögren syndrome compared to systemic lupus erythematosus alone: a meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2012 Jan;18(1):28-32. doi: 10.1097/RHU.0b013e31823ecbdf.
18. Xu D, Tian X, Zhang W, et al. Sjögren's syndrome-onset lupus patients have distinctive clinical manifestations and benign prognosis: a case-control study. *Lupus*. 2010 Feb;19(2):197-200. doi: 10.1177/0961203309348235.
19. Brito-Zerny P, Acar-Denizli N, Ng WF, et al; Sjögren Big Data Consortium. How immunological profile drives clinical phenotype of primary Sjögren's syndrome at diagnosis: analysis of 10,500 patients (Sjögren Big Data Project). *Clin Exp Rheumatol*. 2018 May-Jun;36 Suppl 112(3):102-112.
20. Koskenmies S, Järvinen TM, Onkamo P, et al. Clinical and laboratory characteristics of Finnish lupus erythematosus patients with cutaneous manifestations. *Lupus*. 2008 Apr;17(4):337-47. doi: 10.1177/0961203307087403.
21. Alani H, Henty JR, Thompson NL, et al. Systematic review and meta-analysis of the epidemiology of polyautoimmunity in Sjögren's syndrome (secondary Sjögren's syndrome) focusing on autoimmune rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol*. 2018 Mar;47(2):141-154. doi: 10.1080/03009742.2017.1324909.
22. Burbelo PD, Ambatipudi K, Alevizos I. Genome-wide association studies in Sjögren's syndrome: What do the genes tell us about disease pathogenesis? *Autoimmun Rev*. 2014 Jul;13(7):756-61. doi: 10.1016/j.autrev.2014.02.002.
23. Li Y, Zhang K, Chen H, Sun F, et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies a susceptibility locus for primary Sjögren's syndrome at 7q11.23. *Nat Genet*. 2013 Nov;45(11):1361-5. doi: 10.1038/ng.2779.
24. Thorlacius GE, Wahren-Herlenius M, Rönnblom L. An update on the role of type I interferons in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2018 Sep;30(5):471-481. doi: 10.1097/BOR.0000000000000524.
25. Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, Anaya JM. HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. *Autoimmun Rev*. 2012 Feb;11(4):281-7. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.002.
26. Petri M, Orbai AM, Alarcyn GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677-86. doi: 10.1002/art.34473.
27. Barr SG, Zonana-Nacach A, Magder LS, Petri M. Patterns of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999 Dec;42(12):2682-8. doi: 10.1002/1529-0131(199912)42:12
28. Gladman, D. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus 221. *Arthritis Rheum*. 1996 Mar;39(3):363-9. doi: 10.1002/art.1780390303.
29. Насонова ВА. Системная красная волчанка. Москва: Медицина; 1972.

- [Nasonova VA. *Sistemnaya krasnaya volchanka* [Systemic lupus erythematosus]. Moscow: Meditsina; 1972].
30. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p.]
31. Nocturne G, Pontarini E, Bombardieri M, Mariette X. Lymphomas complicating primary Sjögren's syndrome: from autoimmunity to lymphoma. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Mar 5; 60(8):3513–21. doi: 10.1093/rheumatology/kez052.
32. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005 Nov 14;165(20):2337–44. doi: 10.1001/archinte.165.20.2337.
33. Nishishinya MB, Pereda CA, Munoz-Fernandez S, et al. Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjögren's syndrome: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2015 Jan; 35(1):17–26. doi: 10.1007/s00296-014-3051-x.
34. Baer AN, Maynard JW, Shaikh F, et al. Secondary Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus defines a distinct disease subset. *J Rheumatol*. 2010 Jun;37(6):1143–9. doi: 10.3899/jrheum.090804.
35. Ruacho G, Kvarnström M, Zickert A, et al. Sjögren Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus: A Subset Characterized by a Systemic Inflammatory State. *J Rheumatol*. 2020 Jun 1;47(6):865–875. doi: 10.3899/jrheum.190250.
36. Maier-Moore JS, Kurien BT, D'Souza A, et al. Passive transfer of antibodies to the linear epitope 60 kD Ro 273–289 induces features of Sjögren's syndrome in naive mice. *Clin Exp Immunol*. 2015 Apr;180(1):19–27. doi: 10.1111/cei.12480.
37. Насонов ЕЛ, Авдеева АС. Иммуновопалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):452–461. [Nasonov EL, Avdeeva AS. Immuno-inflammatory diseases associated with interferon type I: new data. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;55(4):452–461. (In Russ.)].
38. Pasoto SG, Adriano de Oliveira Martins V, Bonfa E. Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus: links and risks. *Open Access Rheumatol*. 2019 Jan 29;11:33–45. doi: 10.2147/OARRR.S167783.
39. Del Papa N, Minniti A, Lorini M, et al. The Role of Interferons in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome and Future Therapeutic Perspectives. *Biomolecules*. 2021 Feb 9; 11(2):251. doi: 10.3390/biom11020251.
40. Davies R, Sarkar I, Hammenfors D, et al. Single Cell Based Phosphorylation Profiling Identifies Alterations in Toll-Like Receptor 7 and 9 Signaling in Patients With Primary Sjögren's Syndrome. *Front Immunol*. 2019 Feb 21;10:281. doi: 10.3389/fimmu.2019.00281.
41. Rodriguez-Carrio J, Burska A, Conaghan PG, et al. Association between type I interferon pathway activation and clinical outcomes in rheumatic and musculoskeletal diseases: a systematic literature review informing EULAR points to consider. *RMD Open*. 2023 Mar;9(1):e002864. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002864.
42. Banchereau R, Hong S, Cantarel B, et al. Personalized Immunomonitoring Uncovers Molecular Networks that Stratify Lupus Patients. *Cell*. 2016 Apr 21;165(3):551–65. doi: 10.1016/j.cell.2016.03.008.
43. Ruacho G, Kvarnström M, Zickert A, et al. Sjögren Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus: A Subset Characterized by a Systemic Inflammatory State. *J Rheumatol*. 2020 Jun 1;47(6):865–875. doi: 10.3899/jrheum.190250.
44. Imgenberg-Kreuz J, Almlöf JC, Leonard D, et al. Shared and Unique Patterns of DNA Methylation in Systemic Lupus Erythematosus and Primary Sjögren's Syndrome. *Front Immunol*. 2019 Jul 30;10:1686. doi: 10.3389/fimmu.2019.01686.
45. Wang Y, Xie X, Zhang C, et al. Rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome shared megakaryocyte expansion in peripheral blood. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):379–385. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220066.
46. Martin-Gutierrez L, Peng J, Thompson NL, et al. Stratification of Patients With Sjögren's Syndrome and Patients With Systemic Lupus Erythematosus According to Two Shared Immune Cell Signatures, With Potential Therapeutic Implications. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Sep;73(9):1626–1637. doi: 10.1002/art.41708.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
11.04.2023/18.06.2023/23.06.2023

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы FURS-2022-003. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared as part of the research work FURS-2022-003.

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

Соловьев С.К. <https://orcid.org/0000-0002-5206-1732>  
Асеева Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-1663-7810>  
Баранов А.А. <https://orcid.org/0000-0003-3987-8112>  
Ли́ла А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>  
Никишина Н.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-4160-7218>  
Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>