

От синдрома к болезни: эволюция номенклатуры болезни Шегрена

Маслянский А.Л.^{1,2,3}, Торгашина А.В.²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

¹Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

³Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

В статье рассматриваются современные представления о болезни Шегрена как самостоятельном мультисистемном аутоиммунном заболевании с широким спектром органных проявлений и высоким риском лимфопролиферативных осложнений. Особое внимание уделяется новым данным о патогенетических механизмах, в основе которых лежит гиперактивность В-клеток. Обсуждаются самые передовые подходы к мониторингу и лечению, включая внедрение индексов активности и перспективы таргетного лечения.

Ключевые слова: болезнь Шегрена; «первичный синдром» Шегрена; «ассоциированная» болезнь Шегрена; системность; гиперактивность В-клеток.

Контакты: Анна Васильевна Торгашина; anna.torgashina@gmail.com

Для цитирования: Маслянский АЛ, Торгашина АВ. От синдрома к болезни: эволюция номенклатуры болезни Шегрена. Современная ревматология. 2025;19(6):7–12. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-7-12>

From syndrome to disease: the evolution of the nomenclature of Sjögren's disease

Maslyansky A.L.^{1,2,3}, Torgashina A.V.²

¹Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg;

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg

¹2, Akkuratova Street, Saint Petersburg 197341, Russia; ²34A, Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia;

³7–9, Universitetskaya Embankment, Saint Petersburg 199034, Russia

The article discusses current concepts of Sjögren's disease as an independent multisystem autoimmune disorder with a wide spectrum of organ manifestations and a high risk of lymphoproliferative complications. Special attention is given to new data on pathogenetic mechanisms based on B-cell hyperactivity. The most advanced approaches to monitoring and treatment are discussed, including the implementation of activity indices and the prospects of targeted therapy.

Keywords: Sjögren's disease; “primary Sjögren's syndrome”; “associated” Sjögren's disease; systemic involvement; B-cell hyperactivity.

Contact: Anna Vasilievna Torgashina; anna.torgashina@gmail.com

For citation: Maslyansky AL, Torgashina AV. From syndrome to disease: the evolution of the nomenclature of Sjögren's disease. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2025;19(6):7–12 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-6-7-12>

Более 90 лет прошло с тех пор, как выдающийся шведский офтальмолог Хенрик Шегрен в своем диссертационном исследовании впервые описал сочетание таких клинических проявлений, как сухой кератоконъюнктивит и хронический полиартрит, а также положил начало разработке алгоритма диагностики состояния, позднее получившего название «синдром Шегрена» [1]. Этот синдром со временем был признан системным аутоиммунным заболеванием, включающим широкий спектр внежелезистых проявлений, в современной классификации он входит в группу диффузных болезней соединительной ткани. Впоследствии клиницисты и исследователи, опираясь на клинические, серологические и генетические данные, ввели в профессиональную врачебную прак-

тику термины «первичный» и «вторичный» синдром Шегрена для стратификации пациентов с «сухим» синдромом [2]. Под термином «первичный синдром Шегрена» понимали самостоятельное системное аутоиммунное заболевание (АИЗ), которое развивается при отсутствии признаков других диффузных заболеваний соединительной ткани. В российской ревматологической практике еще с конца XX в. использовался преимущественно термин «болезнь Шегрена» (БШ), которая уже тогда воспринималась как самостоятельная нозологическая единица. Данная патология характеризовалась хроническим лимфоцитарным воспалением экзокринных желез с развитием выраженного синдрома сухости (ксеростомии и ксерофтальмии), а также возможным вовлечением в пато-

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

логический процесс внегландулярных органов и тканей [3]. Далее данный синдром начали обнаруживать в составе симптомокомплексов других заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА) и системная красная волчанка (СКВ), и было предложено понятие «вторичный синдром Шегрена» как сопутствующее состояние на фоне других системных АИЗ [4]. На протяжении последующих десятилетий эта условная классификация получила широкое признание и стала своеобразным стандартом при дифференциальной диагностике и систематизации данного заболевания. Однако в последние годы в мировом научном сообществе ведутся активные дискуссии о целесообразности подобной классификации. Некоторые исследователи указывают на потенциальную некорректность использования термина «синдром» для обозначения клинически и патогенетически самостоятельного заболевания [5].

В современной ревматологии терминологическое разграничение форм синдрома Шегрена на «первичный» и «вторичный» претерпело существенную эволюцию, отражающую согласованность с международными классификационными подходами и углубленное понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе данного заболевания [4, 6]. Морфологические, молекулярно-генетические и серологические исследования, а также анализ биомаркеров не выявили достоверных различий между формами БШ. Из этого следует произошедшая смена концепции: БШ – это всегда болезнь, которая, однако, может быть самостоятельным (единственным) АИЗ либо сочетаться/ассоциироваться с другими АИЗ (чаще с СКВ, РА, системной склеродермией) [7].

БШ: современная концепция патогенеза

Наблюдаемые изменения в терминологии БШ основываются на новых данных, полученных в последние 20 лет, и касаются причин возникновения, патогенетических особенностей, клинических проявлений и отдаленных исходов заболевания [8]. Современное понимание патогенеза БШ базируется на результатах последних молекулярных и клинических исследований, стремительно расширяющих представления о взаимодействии врожденного и приобретенного иммунитета, генерации аутоиммунного воспаления, интерфероновой активации, патологической гиперактивности В-клеток и нарушениях эпителиального гомеостаза [9]. Пусковые механизмы БШ формируются под действием совокупности генетических, эпигенетических, гормональных и внешних факторов, в частности вирусных инфекций (вирус Эпштейна–Барр, Коксаки, цитомегаловирус, вирус Т-клеточной лейкемии человека I типа, эндогенный ретровирус человека), а также химических веществ. Эти факторы инициируют активацию эпителиальных клеток слюнных и слезных желез, которые начинают экспрессировать молекулы, обеспечивающие презентацию антигена, и секрецируют цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ) 6, интерферон (ИФН) I, BAFF, APRIL и хемокины. Указанные медиаторы индуцируют хоминг иммунных клеток, усиливают экспрессию ИФН I типа плазмоцитоидными дендритными клетками, а также способствуют дифференцировке и выживанию В-клеток [10].

Важную роль в патогенезе играют Toll-подобные рецепторы 3, 7, 9 на эпителиальных и дендритных клетках. Их активация вызывает продукцию ИФН α и ИФН γ , формируя характерный ИФН-зависимый паттерн заболевания и индукцию множественных ISG-генов (interferon-stimulated

genes) через JAK/STAT-сигнальные пути. Эти процессы сопровождаются повышением продукции BAFF, усилением дифференцировки и выживания В-клеток и формированием эктопических герминативных центров в слюнных железах. В-клеточная гиперактивность выражается в продукции ревматоидного фактора, аутоантител к SSA/Ro и SSB/La, гипергаммаглобулинемии и локальном повышении выработки BAFF. В периферической крови наблюдается снижение пула CD27 $^+$ В-клеток памяти вследствие их миграции в пораженные ткани. В свою очередь, персистирующая активация В-лимфоцитов ассоциируется с высоким риском развития MALT-лимфом [11].

Основными BAFF-рецепторами являются BAFF-R, TACI и BCMA, участвующие в поддержании жизнеспособности плазматических клеток и продукции APRIL. Наряду с В-клетками в патогенезе задействованы Т-хелперы различных подтипов: Th1, Th17, Tfh, Treg, особая роль принадлежит Tfh-клеткам (CD4 $^+$ CXCR5 $^+$), которые формируют микросреду герминативных центров, обеспечивая продукцию ИЛ21, способствующую гипергаммаглобулинемии и появлению антител к SSA/Ro [11, 12]. Нарушение баланса Th17/Treg определяет тяжесть воспаления: Th17-клетки повреждают ацинарные структуры посредством матриксной металлопротеиназы 9 и ИЛ22, стимулируя экспрессию хемокинов CXCL13 и CXCL12, что усиливает привлечение В-клеток в железистую ткань [13].

Генетические исследования выявили ассоциации БШ с локусом HLA-DQB1, а также с генами *IRF5*, *STAT4*, *BLK*, *IL12A*, *TNIP1* и *CXCR5* – ключевыми регуляторами интерфероновых путей и В-клеточной активации [14–16], являющиеся характерными для АИЗ. Эпигенетические механизмы (такие как гипометилирование ДНК, ацетилирование гистонов, экспрессия микроРНК) формируют специфический паттерн воспаления и интерфероновой активации. Метилирование ДНК варьируется в разных клетках и тканях под действием внешних факторов, определяя клеточно-специфическую активацию сигнальных путей. Генетические и эпигенетические данные согласованно указывают на доминирующую роль HLA-локуса и процессов В-клеточной гиперактивности в патогенезе БШ [17]. В то же время в железах наблюдается смещение нормальной секреции IgA в пользу продукции IgG-антител, включая аутоантитела к Ro/SSA. Количество и зрелость В-клеток, плазмобластов и плазматических клеток коррелируют с активностью заболевания и отражают степень гиперактивности гуморального звена. Высокая зрелость В-клеточного пула ассоциируется с воспалительным фенотипом и может рассматриваться в качестве биомаркера [18].

Таким образом, БШ как самостоятельная нозологическая единица представляет собой сложный иммунопатологический процесс, в основе которого лежит взаимодействие эпителиальных, дендритных, Т- и В-клеточных элементов с выраженной ИФН-зависимой активацией и нарушением механизмов иммунологической толерантности.

Спектр органных поражений при БШ

При БШ, помимо активного повреждения желез внешней секреции, наблюдается широкий спектр органных, внежелезистых проявлений, которые затрагивают практически все органы и системы. По современным данным, системные проявления нередко развиваются уже на ранних стадиях за-

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

болевания, что ассоциируется с более высокими значениями индекса активности болезни, разработанного EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), – ESSDAI (EULAR Sjögren's syndrome disease activity index), – и определяет неблагоприятный прогноз заболевания [19]. Поражение дыхательных путей встречается у 9–24% пациентов и может проявляться интерстициальными заболеваниями легких. Наиболее распространенными рентгенологическими паттернами являются лимфоцитарная интерстициальная пневмония и неспецифическая интерстициальная пневмония. На начальных этапах БШ поражение легких может протекать бессимптомно, но при длительном течении приводит к прогрессирующему фиброзу и рестриктивным нарушениям дыхания [20–22]. В то же время вовлечение в патологический процесс почек характеризуется преимущественно хроническим тубулоинтерстициальным нефритом и дистальным почечным канальцевым ацидозом, нередко с субклиническим течением, реже мембранопролиферативным гломерулонефритом на фоне криоглобулинемии. Поражение почек ассоциировано с системной активностью болезни и может приводить к хронической почечной недостаточности [23, 24]. Патология периферической и центральной нервной системы (ЦНС) встречается примерно у 10–30% пациентов с БШ и включает сенсорную и сенсомоторную полиневропатию, ганглиопатию и краинимальные невропатии. В некоторых случаях наблюдается хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия или демиелинизирующее поражение ЦНС [25]. Кожные симптомы отмечаются у 15% пациентов с БШ и могут быть довольно разнообразными. Наиболее часто встречаются эритематозные изменения, уртикарный васкулит, гипергаммаглобулинемический васкулит, криоглобулинемическая пурпур. Криоглобулинемический васкулит обычно коррелирует с системной активностью и риском В-клеточной лимфомы [26, 27]. Поражение опорно-двигательной системы (артралгии, неэрозивный артрит, миалгии и воспалительные миопатии) выявляется у большинства больных БШ. Эти проявления нередко предшествуют железистым симптомам и могут рассматриваться как ранний системный фенотип заболевания. Сердечно-сосудистые нарушения при БШ включают аутоиммунные перикардиты (встречаются крайне редко), проявления васкулита, а также повышенную частоту атеросклероза. Системное воспаление, гипергаммаглобулинемия и хроническая активация В-клеток расцениваются как предикторы эндотелиальной дисфункции и сосудистых осложнений [19].

Риск лимфопролиферативных осложнений при БШ в 5–44 раза превышает популяционный. В подавляющем большинстве случаев встречаются экстранодальные лимфомы маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (мукоза-ассоциированная лимфоидная ткань, MALT), поражающие слюнные железы. Также отмечается высокая частота диффузных В-крупноклеточных лимфом и нодальных лимфом. Помимо слюнных и слезных желез, могут вовлекаться легкие, желудок, селезенка, лимфатические узлы, кишечник, тимус и костный мозг. Риск развития лимфом ассоциируется со стойким сиаладенитом, криоглобулинемией, гипокомплементемией, повышением уровня ревматоидного фактора, цитопениями и выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией малых слюнных желез. Высокая частота развития именно В-клеточных неходжкинских лимфом при БШ в очередной раз указывает на

ведущую роль В-клеточной гиперактивности в патогенезе заболевания [28, 29].

Патология пищеварительной системы представлена аутоиммунным гепатитом, первичным билиарным холангитом, панкреатопатиями и хроническим гастроэнтеритом. Данные проявления патогенетически связаны с перекрестной аутоиммунной активностью и общей генетической предрасположенностью [30].

Классификация БШ далека от совершенства и еще не приняла своего окончательного вида. На настоящем этапе предполагается существование двух основных субтипов БШ, которые могут переходить друг в друга на разных стадиях заболевания. У большинства пациентов в клинической картине преобладают проявления сухого синдрома, в ряде случаев в сочетании с поражением суставов и воспалительной активностью. Формально такое течение заболевания считается легким. У этих пациентов наблюдается снижение качества жизни, обусловленное выраженной сухостью и тяжелыми осложнениями, связанными с прогрессированием сухого синдрома (адентия, язвы роговицы и др.). Кроме того, у них отмечается высокий риск развития лимфопролиферативных заболеваний. В противовес данной группе выделяют 20% пациентов с тяжелым течением БШ, для которых характерно полиорганное поражение, в том числе и тяжелые формы васкулита [31]. Совокупная патология легких, почек, сосудов, нервной и гепатобилиарной систем обуславливает необходимость раннего выявления системной активности, мультидисциплинарного наблюдения и реализации стратегии «Лечение до достижения цели» (Treat-to-Target, T2T) для предотвращения тяжелых осложнений и снижения риска развития лимфом.

Эволюция терапевтического подхода

Главным практическим результатом уточнения номенклатурных понятий и смены парадигмы является не только эволюция терапевтического подхода и стратегии ведения пациентов с БШ, но и в целом совершенствование методов оценки активности заболевания и разработка новых препаратов. В свою очередь, новая номенклатура задает и новую клиническую логику: от «симптоматической терапии» и неселективных иммуносупрессантов к современному подходу в традиционной для ревматологии концепции T2T, направленному на снижение системной иммунологической активности, предотвращение прогрессирующего разрушения и утраты функции слюнных и слезных желез, профилактику лимфопролиферативных осложнений и, как итог, улучшение качества жизни пациентов с БШ [32, 33].

До недавнего времени не существовало валидированных методов количественной оценки активности БШ, что значительно затрудняло как научные исследования, так и клиническое наблюдение за пациентами. В 2010 г. EULAR был предложен индекс, оценивающий выраженность симптомов болезни, по мнению пациента (EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index, ESSPRI), который наряду с индексом активности заболевания при синдроме Шегрена ESSDAI может быть использован для стандартизированной оценки выраженности симптомов и активности системных проявлений заболевания соответственно [34]. Индексы ESSDAI и ESSPRI являются важными инструментами для определения активности БШ. ESSDAI позволяет оценивать воспалительные процессы в разных органах и системах организма, что помогает

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

следить за тяжестью системных проявлений заболевания [35]. ESSPRI ориентирован на воспринимаемые пациентом симптомы, такие как сухость, усталость и боль, и дает возможность оценить качество жизни с учетом субъективных ощущений [36]. Ввиду гетерогенной клинической картины БШ позднее были разработаны композитные индексы CRESS (Composite of Relevant Endpoints for Sjögren's Syndrome) и STAR (Sjögren's Tool for Assessing Response), объединяющие показатели ESSDAI, ESSPRI и дополнительные клинические параметры для более точного мониторинга ответа на лечение, используемые преимущественно в научных исследованиях [37]. Несмотря на важность этих индексов для понимания и контроля болезни, их применение в клинической практике остается ограниченным, что подчеркивает необходимость дальнейшей работы по их внедрению.

Долгое время клинические исследования демонстрировали низкую эффективность лекарственных препаратов при БШ. В нескольких клинических испытаниях не выявлено эффективности классических базисных противоспазмогенных препаратов, таких как гидроксихлорохин, метотрексат, азатиоприн, в отношении сухого синдрома [38–41]. Были предприняты также попытки исследования генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), направленных на разные патологические молекулы, но ни один из них не показал терапевтической эффективности. В частности, применение ингибитора ИЛ6 тоцилизумаба у пациентов с первичным синдромом Шегрена не привело к уменьшению выраженности системного поражения и симптомов в течение 24 нед лечения по сравнению с плацебо [42].

В клиническом исследовании TRIPSS оценивалась эффективность ингибитора фактора некроза опухоли α инфликсимаба у пациентов с первичным синдромом Шегрена. Не было обнаружено статистически значимых различий между группами инфликсимаба и плацебо в достижении улучшения по данным сиалометрии и теста Ширмера, оценки боли и усталости по визуальной аналоговой шкале, значениям ESSPRI. После анализа результатов авторы предположили, что одной из причин неудачи может быть более существенная роль В-клеточной гиперактивности и гуморального звена иммунитета, а не классических провоспалительных цитокинов. Кроме того, гетерогенность заболевания, разная его продолжительность и активность могли повлиять на результаты исследования [43].

В рандомизированном клиническом исследовании III фазы оценивалась эффективность абатацепта (CTLA-4-Ig, ингибитор костимуляции Т-клеток) у пациентов с активным первичным синдромом Шегрена. В результате не выявлено статистически значимых различий в снижении индекса ESSDAI между группой абатацепта и плацебо. Также не получено различий по вторичным конечным точкам, включая субъективные симптомы по индексу ESSPRI. Возможная причина неэффективности абатацепта — сложность патогенеза заболевания. Хотя Т-клетки участвуют в патогенезе БШ, их истощение не позволяет контролировать патологический процесс, если ключевым драйвером воспаления выступает гиперактивация В-клеток [44].

В исследовании TEARS было показано, что ритуксимаб (РТМ) не обеспечивает статистически значимого уменьшения основных симптомов первичного синдрома Шегрена (усталости, сухости и боли) по сравнению с плацебо. Вместе с тем отмечались положительные изменения отдельных пара-

метров, такие как увеличение нестимулированного слюноотделения и улучшение ультразвуковых показателей слюнных желез, явная положительная динамика гистологических изменений по данным морфологического исследования биоптатов слюнных желез. Частично неудача исследования могла быть связана с использованием методов оценки, которые не полностью отражали сложность клинической картины и были недостаточно чувствительны к системным и железистым симптомам заболевания [45]. Эти неудачи подчеркнули необходимость стратификации пациентов по иммунологическим и клиническим фенотипам, поиска специфических биомаркеров, по которым можно оценить активность заболевания, и разработки новых таргетных патогенетически обоснованных средств, включая ингибиторы интерфероновых путей, антагонисты Toll-подобных рецепторов, ингибиторы BAFF/BAFF-R, анти-В-клеточные препараты, блокаторы костимуляции Т-клеток, а также ингибиторы неонатального Fc-рецептора (FcRn) [46].

Первые сигналы эффективности были получены в исследовании специфичного в отношении BAFF моноклонального антитела — белимумаба (БЛМ), который у пациентов с БШ улучшал клинические показатели активности заболевания [47]. Кроме того, в клиническом исследовании комбинированная терапия БЛМ и РТМ у пациентов с БШ показала долгосрочную эффективность в снижении активности заболевания, особенно у больных с гиперэкспрессией BAFF и риском развития В-клеточной лимфомы. Комбинированный подход улучшал иммунологический профиль и уменьшал проявления сухого синдрома, чего не наблюдалось на фоне монотерапии РТМ и что послужило основанием для дальнейшего исследования пути ингибиции фактора активации В-клеток [48]. Рассмотрим более детально несколько перспективных молекул, показавших эффективность в клинических исследованиях II фазы.

Ингибиторы BAFF/BAFF-R

Ианалумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное IgG-антитело к рецептору BAFF-R. Ианалумаб имеет двойной механизм истощения В-клеток: деплекция В-клеток за счет антителозависимой клеточной токсичности (АЗКЦ) и с помощью блокады BAFF-R. Данные клинического исследования II фазы при БШ указывают на то, что нацеливание на BAFF-R в сочетании с деплекцией В-клеток посредством АЗКЦ вызывает быстрое и глубокое истощение В-клеток [49, 50]. Исследование достигло своей основной цели, продемонстрировав дозозависимое снижение активности заболевания по индексу ESSDAI к 24-й неделе и хорошую переносимость ианалумаба [51]. В настоящее время ианалумаб находится на III стадии клинических исследований у пациентов с БШ.

Антагонисты Fc-рецептора

Другой перспективный терапевтический подход — воздействие на болезнь-специфические циркулирующие IgG путем ускорения их катаболизма без общей иммуносупрессии. Такой механизм действия имеет молекула никокалимаба, IgG-моноклонального антитела к FcRn. В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом многоцентровом исследовании II фазы DAHLIAS, посвященном оценке эффективности и безопасности никокалимаба у взрослых с первичным синдромом Шегрена, было показано достижение первичной конечной точки, заключающееся в значительном снижении индекса ESSDAI по сравнению с плацебо. Также

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

отмечались дозозависимое уменьшение уровня общего IgG и выраженное уменьшение системных проявлений [52].

Заключение

Таким образом, научное обоснование терминологической эволюции номенклатуры БШ складывается из нескольких факторов: современные данные убедительно доказывают, что БШ – это не дополнительный синдром других ревматических заболеваний, а патогенетически и клинически самостоятельная болезнь, иммунопатогенез которой включает четко идентифицированные механизмы: гиперактивность В-клеточного звена, активацию сигнальных путей ИФН I типа, а также сложные каскады взаимодействия врожденного

и приобретенного иммунитета, выходящие за пределы поражения эндокринных желез и определяющие системную активность болезни. Стоит отметить, что спектр системных проявлений воспалительного процесса представлен не только сухим синдромом, но и поражением суставов, кожи, органов дыхания, почек, печени, нервной системы и сосудистого русла, что делает БШ по-настоящему мультисистемной патологией. Особое значение имеет высокий риск развития лимфопролиферативных заболеваний, в частности MALT-лимфомы. Такое многообразие позволяет говорить о БШ как о полноценной системной патологии, которая должна занять достойное место в современной нозологической классификации ревматических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Jonsson R. Henrik Sjögren (1899-1986): the syndrome and his legacy. *Ann Rheum Dis.* 2021 Sep;80(9):1108-1109. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219942.
2. Moutsopoulos HM, Mann DL, Johnson AH, Chused TM. Genetic differences between primary and secondary sicca syndrome. *N Engl J Med.* 1979 Oct 4;301(14):761-3. doi: 10.1056/NEJM197910043011405.
3. Björk A, Mofors J, Wahren-Herlenius M. Environmental factors in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *J Intern Med.* 2020 May;287(5):475-492. doi: 10.1111/joim.13032.
4. Beydon M, McCoy S, Nguyen Y, et al. Epidemiology of Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2024 Mar;20(3):158-169. doi: 10.1038/s41584-023-01057-6.
5. Baer AN, Hammitt KM. Sjögren's disease, not syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Jul; 73(7):1347-1348. doi: 10.1002/art.41676.
6. Ramos-Casals M, Baer AN, Brito-Zerbyn MDP, et al. 2023 International Rome consensus for the nomenclature of Sjögren disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2025 Jul;21(7): 426-437. doi: 10.1038/s41584-025-01268-z.
7. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Primary versus secondary Sjögren syndrome: is it time to reconsider these terms? *J Rheumatol.* 2019 Jul;46(7):665-666. doi: 10.3899/jrheum.180392.
8. Baldini C, Bartoloni E, Bombardieri M. Highlights of the 15th international symposium on Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2022 Dec;40(12):2201-2210. doi: 10.55563/clinexprheumatol/yt6g9t.
9. Baldini C, Chatzis LG, Fulvio G, et al. Pathogenesis of Sjögren's disease: one year in review 2024. *Clin Exp Rheumatol.* 2024 Dec; 42(12):2336-2343. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/it8iscz.
10. Liu Z, Chu A. Sjögren's Syndrome and Viral Infections. *Rheumatol Ther.* 2021 Sep;8(3): 1051-1059. doi: 10.1007/s40744-021-00334-8.
11. Li L, Shen S, Shao S, et al. The role of B cell-activating factor system in autoimmune diseases: mechanisms, disease implications, and therapeutic advances. *Front Immunol.* 2025 Jun 6:1538555. doi: 10.3389/fimmu.2025.1538555.
12. Пономарев АБ, Пашаева КР, Фейзиеva НЮ. Сравнительный анализ механизмов развития криоглобулиномического васкулита и синдрома Шегрена. *Архив патологии.* 2024;86(1):52-56.
13. Ponomarev AB, Pashaeva KR, Feizieva NYU. Comparative analysis of the mechanisms of development of cryoglobulinemic vasculitis and Sjögren's syndrome. *Arkhiv patologii.* 2024;86(1):52-56. (In Russ.).
14. Verstappen GM, Kroese FGM, Bootsma H, et al. T cells in primary Sjögren's syndrome: targets for early intervention. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Jul 1;60(7):3088-3098. doi: 10.1093/rheumatology/kez004.
15. Khatri B, Tessner KL, Rasmussen A, et al. Genome-wide association study identifies Sjögren's risk loci with functional implications in immune and glandular cells. *Nat Commun.* 2022 Jul 26;13(1):4287. doi: 10.1038/s41467-022-30773-y.
16. Thorlaci GE, Hultin-Rosenberg L, Sandling JK, et al. Genetic and clinical basis for two distinct subtypes of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Feb 1; 60(2):837-848. doi: 10.1093/rheumatology/keaa331.
17. Thorlaci GE, Bjork A, Wahren-Herlenius M. Genetics and epigenetics of primary Sjögren syndrome: implications for future therapies. *Nat Rev Rheumatol.* 2023 May; 19(5):288-306. doi: 10.1038/s41584-023-00932-6.
18. Bootsma H, Kroese FGM. Association of Circulating Antibody-Secreting Cell Maturity With Disease Features in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2023 Jun; 75(6):973-983. doi: 10.1002/art.42422.
19. Baldini C, Fulvio G, La Rocca G, Ferro F. Update on the pathophysiology and treatment of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2024 Aug;20(8):473-491. doi: 10.1038/s41584-024-01135-3.
20. Meudec L, Debray MP, Beurnier A, et al. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *RMD Open.* 2024 Feb 29;10(1):e003866. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003866.
21. Madej M, Proc K, Wawryka P, et al. The analysis of the pulmonary domain involvement in Sjögren's disease. *Ther Adv Musculoskeletal Dis.* 2024 Dec 16:16:1759720X241305218. doi: 10.1177/1759720X241305218.
22. Чальцев БД, Васильев ВИ, Аветисов ИО и др. Поражение респираторного тракта при болезни Шёгрена, фокус на интерстициальное заболевание легких. *Научно-практическая ревматология.* 2022;60(2):214-227. (In Russ.).
23. Chal'tsev BD, Vasil'ev VI, Avetisov IO, et al. Damage to the respiratory tract in Sjögren's disease, focus on interstitial lung disease. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2022;60(2):214-227. (In Russ.).
24. Porto Fuentes Y. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: Beyond tubulointerstitial nephritis. *Nefrologia (Engl Ed).* 2025 Aug-Sep;45(7):501341. doi: 10.1016/j.nefroe.2025.501341.
25. Barsottini OGP, de Moraes MPM, Fraiman PHA, et al. Sjögren's syndrome: a neurological perspective. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023 Dec 29;81(12):1077-1083. doi: 10.1055/s-0043-1777105.
26. Breillat P, Le Guen V, d'Humieres T, et al. Cutaneous Vasculitis in Primary Sjögren Disease. *JAMA Dermatol.* 2025 Aug 6;161(10): 1057-62. doi: 10.1001/jamadermatol.2025.2665.
27. Торгашина АВ. Современный взгляд на лечение болезни Шегрена. *Фарматека.* 2020; 27(7):72-80. (In Russ.).
28. Торгашина АВ. A modern view on the treatment of Sjögren's disease. *Farmateka.* 2020; 27(7):72-80. (In Russ.).
29. Васильев МИ, Пробатова НА, Тупицын НН и др. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена. *Онкогематология.* 2007;3(16-26). Vasil'ev MI, Probatova NA, Tupitsyn NN,

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

- et al. Lymphoproliferative diseases in Sjögren's disease. *Onkogematologiya*. 2007;(3):16-26. (In Russ.).
29. Rusinovich-Lovgach O, Plaza Z, Fernandez-Castro M, et al. High incidence of lymphoma in Sjögren's disease: predictors and mortality implications in a prospective cohort study. *Rheumatol Int*. 2025 Aug 6;45(8):184. doi: 10.1007/s00296-025-05935-y.
30. Shetler K. Management of Gastrointestinal Manifestations in Sjögren's. In: Wallace DJ, editor. The Sjögren's Book 5. Oxford: Oxford University Press; 2022. P. 331–337.
31. Brito-Zeryn P, Kostov B, Solans R, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: Predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):348-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206418.
32. Duarte C, Ferreira RJO, Santos EJF, da Silva JAP. Treating-to-target in rheumatology: Theory and practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2022 Mar;36(1):101735. doi: 10.1016/j.berh.2021.101735.
33. Brito-Zeryn P, Ramos-Casals M, Benga G, et al. Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. *RMD Open*. 2019 Oct 28;5(2):e001064. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001064.
34. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun;69(6):1103-9. doi: 10.1136/ard.2009.110619.
35. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open*. 2015 Feb 20;1(1):e000022. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000022.
36. Ture HY, Kim NR, Nam EJ. EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI) and Other Patient-Reported Outcomes in the Assessment of Glandular Dysfunction in Primary Sjögren's Syndrome. *Life (Basel)*. 2023 Sep 29;13(10):1991. doi: 10.3390/life13101991.
37. Isenberg DA. CRESS: improving the assessment of disease activity in Sjögren's syndrome. *Lancet Rheumatol*. 2021 Aug;3(8):e534-e535. doi: 10.1016/S2665-9913(21)00150-8.
38. Fox PC, Datiles M, Atkinson JC, Macynski AA, et al. Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1993 Mar-Apr;11(2):149-156.
39. Gottenberg JE, Ravaud P, Puechal X, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jul 16;312(3):249-58. doi: 10.1001/jama.2014.7682.
40. Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1996 Sep-Oct;14(5):555-558.
41. Price E, Rigby S, Clancy U, Venables PA. Double blind placebo controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 1998 May; 25(5):896-9.
42. Felten R, Devauchelle-Pensec V, Seror R, et al. Interleukin 6 receptor inhibition in primary Sjögren syndrome: a multicentre double-blind randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2021 Mar;80(3):329-338. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218467.
43. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum*. 2004 Apr;50(4):1270-6. doi: 10.1002/art.20146.
44. Baer AN, Gottenberg JE, E St Clair W, et al. Efficacy and safety of abatacept in active primary Sjögren's syndrome: results of a phase III, randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(3):339-348. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218599.
45. Meletis J, Gottenberg JE, Mariette X, et al. Efficacy of Rituximab in Primary Sjögren's Syndrome: The TEARS Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2014 Feb 18;160(4):233-42. doi: 10.7326/M13-1085.
46. Ritter J, Chen Y, Stefansk AL, Dörner T. Current and future treatment in primary Sjögren's syndrome – A still challenging development. *Joint Bone Spine*. 2022 Nov;89(6):105406. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105406.
47. De Vita S, Quartuccio L, Seror R, et al. Efficacy and safety of belimumab given for 12 months in primary Sjögren's syndrome: the BELISS open-label phase II study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Dec;54(12):2249-56. doi: 10.1093/rheumatology/kev257.
48. Mariette X, Barone F, Baldini C, et al. A randomized, phase II study of sequential belimumab and rituximab in primary Sjögren's syndrome. *JCI Insight*. 2022 Dec 8;7(23):e163030. doi: 10.1172/jci.insight.163030.
49. Dörner T, Posch MG, Li Y, et al. Treatment of primary Sjögren's syndrome with ialanumab, an anti-BAFF receptor monoclonal antibody. *Ann Rheum Dis*. 2019 May; 78(5):641-647. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214720.
50. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, et al. Safety and efficacy of subcutaneous ialanumab (VAY736) in patients with primary Sjögren's syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial. *Lancet*. 2022 Jan 8;399(10320):161-171. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02251-0.
51. Dörner T, Bowman SJ, Fox R, et al. Safety and Efficacy of IAlanumab in Patients With Sjögren's Disease: 52-Week Results From a Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2b Dose-Ranging Study. *Arthritis Rheumatol*. 2025 May;77(5):560-570. doi: 10.1002/art.43059.
52. Gottenberg JE, Sivils K, Campbell K, et al. Efficacy and Safety of nipocalimab, an anti-FcRn monoclonal antibody, in primary Sjögren's disease: Results from a phase 2, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study (DAHLIAS). *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):240.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.10.2025/17.11.2025/20.11.2025

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

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

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

Маслянский А.Л. <https://orcid.org/0000-0003-2427-4148>

Торгашина А.В. <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>