

Анализ изменений субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови у пациентов с болезнью Шегрена

Торгашина А.В.¹, Веретенников А.С.², Чальцев Б.Д.¹, Хван Ю.И.¹, Авдеева А.С.¹,
Алексанкин А.П.¹, Дибров Д.А.¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, 1

Нарушение распределения периферических В-клеток служит маркером В-клеточной гиперактивации при болезни Шегрена (БШ). Цель исследования — установить взаимосвязь между уровнем различных субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови и клинико-лабораторными проявлениями БШ.

Материал и методы. В исследование включено 103 пациента с БШ (основная группа) и 31 здоровый донор (контрольная группа). Диагноз БШ был установлен на основании критериев ACR/EULAR 2016 г., все пациенты прошли полное клинико-лабораторное обследование. Анализ субпопуляций В-лимфоцитов проводился методом проточной цитометрии. Анализовались CD19+ В-клетки, CD19+CD27+ В-клетки памяти, В-клетки памяти с непереключенным фенотипом иммуноглобулинов («непереключенные», CD19+IgD+CD27+), В-клетки памяти с переключенным фенотипом иммуноглобулинов («переключенные», CD19+IgD-CD27+), наивные В-клетки памяти (CD19+IgD+CD27-), дважды негативные В-клетки памяти (CD19+IgD-CD27-), транзиторные В-клетки памяти (CD19+IgD+CD10+CD38+), плазмобласты (CD19+CD38+++IgD-CD27+), плазмоциты (CD19+CD38+). Статистический анализ проводился с помощью программы GraphPad Prism 8.

Результаты и обсуждение. У пациентов с БШ по сравнению со здоровыми донорами наблюдалось снижение числа CD19+ В-клеток ($p=0,0089$), CD27+ клеток памяти ($p=0,018$) и увеличение количества плазмобластов ($p<0,0001$). Корреляционный анализ показал связь уровня IgG с повышенным содержанием плазмобластов ($r=0,76$, $p=0,0038$) и плазмоцитов ($r=0,81$, $p=0,0001$), а также обратную корреляцию с числом В-клеток памяти ($r=-0,72$, $p=0,006$). У пациентов с повышением концентрации IgG (>16 мг/л) отмечалось большее количество наивных В-клеток ($p=0,0047$) и меньшее — «переключенных» клеток памяти ($p=0,009$). Терапия глюкокортикоидами ассоциировалась со снижением числа наивных В-клеток ($p=0,0066$) и плазмобластов ($p=0,0296$), но увеличением количества «переключенных» клеток памяти ($p=0,0002$). У пациентов с системными проявлениями (васкулит, интерстициальное поражение легких) выявлен рост числа дважды негативных В-клеток памяти ($p=0,028$).

Заключение. Полученные данные подчеркивают нарушение распределения В-лимфоцитов при БШ и их потенциал для стратификации пациентов и выбора оптимальной терапии.

Ключевые слова: болезнь Шегрена; субпопуляции В-лимфоцитов; В-лимфоциты; плазматические клетки; транзиторные В-лимфоциты; В-клетки памяти; проточная цитометрия.

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

Для цитирования: Торгашина АВ, Веретенников АС, Чальцев БД, Хван ЮИ, Авдеева АС, Алексанкин АП, Дибров ДА. Анализ изменений субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови у пациентов с болезнью Шегрена. Современная ревматология. 2026;20(1):29–35. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-29-35>

Analysis of changes in peripheral blood B lymphocyte subpopulations in patients with Sjögren's disease

Torgashina A.V.¹, Veretennikov A.S.², Chaltsev B.D.¹, Khvan Yu.I.¹, Avdeeva A.S.¹,
Aleksankin A.P.¹, Dibrov D.A.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Lomonosov Moscow State University, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²21, Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

An altered distribution of peripheral B cells is a marker of B cell hyperactivation in Sjögren's disease (SjD).

Objective: to determine the relationship between the levels of various peripheral blood B lymphocyte subpopulations and the clinical and laboratory manifestations of SjD.

Material and methods. The study included 103 patients with SjD (main group) and 31 healthy donors (control group). The diagnosis of SjD was established based on the 2016 ACR/EULAR criteria; all patients underwent a complete clinical and laboratory examination. B lymphocyte subpopulations were analyzed by flow cytometry. The following were assessed: CD19+ B cells, CD19+CD27+ memory B cells, memory B cells with an unswitched immunoglobulin phenotype ("unswitched", CD19+IgD+CD27+), memory B cells with a switched immunoglobulin phenotype ("switched", CD19+IgD-CD27+), naive B cells (CD19+IgD+CD27-), double-negative memory B cells (CD19+IgD-CD27-), transitional B cells (CD19+IgD+CD10+CD38+), plasmablasts (CD19+CD38+++IgD-CD27+), and plasma cells (CD19+CD38+). Statistical analysis was performed using GraphPad Prism 8.

Results and discussion. Compared with healthy donors, patients with SjD showed a decrease in the number of CD19+ B cells ($p=0.0089$) and CD27+ memory cells ($p=0.018$), and an increase in the number of plasmablasts ($p<0.0001$). Correlation analysis demonstrated an association of IgG levels with increased plasmablast counts ($r=0.76$, $p=0.0038$) and plasma cell counts ($r=0.81$, $p=0.0001$), as well as an inverse correlation with the number of memory B cells ($r=-0.72$, $p=0.006$). Patients with elevated IgG concentrations (>16 mg/L) had a higher number of naive B cells ($p=0.0047$) and a lower number of "switched" memory cells ($p=0.009$). Glucocorticoid therapy was associated with a decrease in the number of naive B cells ($p=0.0066$) and plasmablasts ($p=0.0296$), but an increase in the number of "switched" memory cells ($p=0.0002$). In patients with systemic manifestations (vasculitis, interstitial lung disease), an increase in the number of double-negative memory B cells was detected ($p=0.028$). **Conclusion.** The obtained data highlight the altered distribution of B-lymphocytes in SjD and their potential for patient stratification and selection of optimal therapy.

Keywords: Sjögren's disease; B lymphocyte subpopulations; B lymphocytes; plasma cells; transitional B lymphocytes; memory B cells; flow cytometry.

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

For citation: Torgashina AV, Veretennikov AS, Chaltsev BD, Khvan YuI, Avdeeva AS, Aleksankin AP, Dibrov DA. Analysis of changes in peripheral blood B lymphocyte subpopulations in patients with Sjögren's disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2026;20(1):29–35. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2026-1-29-35>

Биологические аномалии, связанные с В-лимфоцитами, являются характерной чертой ряда аутоиммунных заболеваний, в том числе болезни Шегрена (БШ). Эти аномалии проявляются наличием ревматоидного фактора (РФ) и антиядерных антител, гипергаммаглобулинемией, повышенными уровнями свободных легких цепей и β_2 -микроглобулина, а также нарушенным распределением зрелых В-лимфоцитов в периферической крови [1]. В-клеточная гиперактивация у пациентов с БШ отмечается не только в периферической крови, но и в тканях органов-мишеней, в частности в эпителиальных железах [2].

Патогномичным гистологическим признаком БШ является прогрессирующая инфильтрация экзокринных желез мононуклеарными лимфоидными клетками с последующей инвазией В-лимфоцитов в эпителиальный слой и развитием прогрессирующей гиперплазии протоков. Выраженность инфильтратов варьируется: от небольших очаговых, не оказывающих существенного влияния на структуру желез, до диффузных, тяжелых поражений, сопровождающихся потерей эпителиальных структур и нарушением тканевой архитектоники. Соотношение числа Т- и В-клеток, макрофагов и дендритных клеток зависит от степени тяжести поражения: при легких изменениях преобладают Т-клетки, при тяжелых – В-клетки. При этом прогрессирование заболевания связано с активацией именно В-лимфоцитов и В-клеточной инфильтрацией эпителия протоков [3].

В патогенезе БШ В-лимфоциты выполняют разнообразные функции: они не только продуцируют аутоантитела и синтезируют цитокины, но и осуществляют презентацию антигена, а также инфильтрируют эпителий протоков с развитием лимфоэпителиальных поражений и последующей деструкцией протоков. Понимание роли и функций В-клеток в приобретенном иммунитете постоянно расширяется [4].

Известно, что при БШ значительно повышен риск развития неходжкинских лимфом, особенно MALT-типа. В связи с этим особое внимание следует уделять пациентам с клиническими или лабораторными признаками гиперактивации В-клеток, такими как гиперпротеинемия, гипергаммаглобулинемия, криоглобулинемия, повышение уровня РФ, гипокплементемия, паротит и лимфаденопатия [4, 5].

Несмотря на отсутствие универсальной схемы лечения БШ, наряду с широко используемыми off-label ритуксимабом и белимуабом ведется разработка новых анти-В-клеточных

препаратов, нацеленных на структуры, потенциально задействованные в патогенезе заболевания [3, 6]. Изучение особенностей распределения различных субпопуляций В-лимфоцитов и исследование их роли в патогенезе БШ открывает перспективы для выбора оптимальной и безопасной терапии, а также для разработки новых подходов к лечению, что должно привести к снижению риска развития жизнеугрожающих проявлений и осложнений, включая лимфомы.

Цель исследования – изучить связь между уровнем различных субпопуляций В-лимфоцитов периферической крови и клинико-лабораторными проявлениями БШ.

Материал и методы. В исследование включено 103 пациента с БШ, в том числе 101 женщина и 2 мужчины (основная группа). Диагноз БШ устанавливался на основании критериев ACR-EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2016 г. и был подтвержден Московскими критериями 2001 г. [7, 8].

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты с сопутствующими аутоиммунными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит или системная красная волчанка, были исключены из исследования.

Средний возраст пациентов на момент наблюдения составил 51 ± 14 лет, медиана продолжительности заболевания – 5 [2; 11,5] лет. Детальная клинико-лабораторная характеристика больных БШ представлена в табл. 1.

В контрольную группу вошел 31 здоровый донор, сопоставимый по полу и возрасту с больными основной группы.

Методом многоцветной проточной цитометрии на цитометре Navios (Beckman Coulter, США) были проанализированы CD19+ В-клетки, CD19+CD27+ В-клетки памяти, В-клетки памяти с непереключенным фенотипом иммуноглобулинов («непереключенные», CD19+IgD+CD27+), В-клетки памяти с переключенным фенотипом иммуноглобулинов («переключенные», CD19+IgD-CD27+), наивные В-клетки памяти (CD19+IgD+CD27-), дважды негативные В-клетки памяти (CD19+IgD-CD27-), транзиторные В-клетки памяти (CD19+IgD+CD10+CD38+), плазмобласты (CD19+CD38+++IgD-CD27+), плазмциты (CD19+CD38+). Оценивалось относительное и абсолютное число клеток.

Статистический анализ данных проведен с использованием непараметрического теста Манна–Уитни, Н-теста Краскела–Уоллиса с множественными апостериорными

сравнениями по Данну, коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Проверка распределения на соответствие нормальному проводилась с помощью тестов Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова. Непараметрические данные представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным интервалом (Ме [25-й; 75-й перцентили]) или среднего \pm SD (для параметрических показателей). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для статистической обработки данных применялся пакет GraphPad Prism 8, Microsoft Office Excel.

Результаты. На первом этапе исследования был проведен сравнительный анализ 103 пациентов с БШ и группы здоровых доноров (контроль). Статистическая обработка данных показала, что относительное количество CD19+ В-клеток у пациентов с БШ было выше, а абсолютное – ниже, чем в контроле ($p=0,0089$), табл. 2. Аналогично у пациентов с БШ наблюдались меньшие число CD27+ В-клеток памяти ($p=0,018$) и относительное число CD27+IgD- переключенных В-клеток памяти ($p=0,0453$). Напротив, при БШ выявлен более высокий уровень CD38+++IgD-CD27+ плазмобластов ($p < 0,0001$). Распределение остальных субпопуляций между основной и контрольной группами значимо не различалось.

Далее анализировалась взаимосвязь субпопуляций В-лимфоцитов с лабораторными параметрами БШ, такими как уровень С3, IgG, СРБ и СОЭ. Также оценивались особенности субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов, позитивных по антителам к SSA и SSB. Корреляционный анализ показал значимую положительную взаимосвязь уровня IgG с относительным числом CD19+ В-клеток ($r=0,47$, $p=0,0059$), CD19+IgD+CD27- наивных В-клеток ($r=0,67$, $p=0,0232$), а также с относительным и абсолютным числом плазмобластов (отн. $r=0,76$, $p=0,0038$ и абс. $r=0,65$, $p=0,0276$) и плазмочитов (отн. $r=0,81$, $p=0,0001$ и абс. $r=0,74$, $p=0,0003$). Выявлена значимая отрицательная корреляция уровня IgG с относительным числом «переключенных» ($r=-0,72$, $p=0,006$) и «непереключенных» ($r=-0,54$, $p=0,0354$) В-клеток памяти, СОЭ с относительным числом «переключенных» В-лимфоцитов ($r=-0,69$, $p=0,0093$), положительная корреляция СОЭ с относительным числом наивных В-клеток ($r=0,66$, $p=0,0158$), плазмобластов ($r=0,64$, $p=0,0425$), а также относительным и абсолютным числом плазмочитов (отн. $r=0,6$, $p=0,0388$ и абс. $r=0,58$, $p=0,0359$). Корреляционная матрица в виде тепловой карты представлена на рис. 1.

В группе больных с повышенным уровнем IgG (>16 мг/л) наблюдались большее, чем при нормальном уровне IgG, относительное число CD19+ В-клеток (13,8 [8,1; 18,6]% против 8,15 [4,95; 14,78]%; $p=0,0042$), относительное и абсолютное число наивных В-клеток (72,1 [58,9; 80,2]% против 63,1 [51,23; 69,65]%; $p=0,0047$ и $122 [62; 186] \cdot 10^6$ /л против $87,5 [35,75; 143,3] \cdot 10^6$ /л; $p=0,0263$) абсолютное число плазматических клеток (3 [0; 7] $\cdot 10^6$ /л против 0 [0; 5] $\cdot 10^6$ /л; $p=0,0477$), а также меньшее относительное число «переключенных» (9 [5,6; 13,9]% против 12,7 [8,975; 21,83]%; $p=0,009$), «непереключенных» (8 [5,6; 12,1]% против 11,1 [7,15; 15,18]%; $p=0,0149$) и дважды негативных (8,3 [4,8; 13,3]% против 12,1 [6,375; 16,25]%; $p=0,0231$) клеток памяти. При сравнении групп по уровню гаммаглобулина статистически значимых различий в распределении субпопуляций не выявлено.

Для сравнения субпопуляций в зависимости от проводимой терапии пациенты были разделены на две группы. Пациенты 1-й группы ($n=40$) на момент включения в ис-

Таблица 1. Характеристика пациентов с БШ
Table 1. Characteristics of patients with Sjögren's disease (SjD)

Общая характеристика	
Женщины	101 (98)
Мужчины	2 (2)
Возраст, годы, М \pm SD	51 \pm 14
Продолжительность заболевания, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 11,5]
Особенности клинической картины	
Железистая форма	14 (14)
Рецидивирующий сиалоаденит	29 (28)
Артралгии	64 (62)
Полиневропатия	19 (18)
Васкулит	26 (25)
ИПЛ	8 (8)
MALT-лимфома	3 (3)
Снижение уровня С3	9/96 (9)
Снижение уровня С4	12/94 (13)
Гаммаглобулинемия:	
>16%	68/101 (67)
>25%	13 (13)
Иммунологический профиль	
АНФ+	103 (100)
Антитела к SSA (Ro)+	88 (85)
Антитела к SSB (La)+	55 (53)
РФ+	65 (63)
Лечение	
Без терапии	40 (38,8)
ГК	32 (31)
ГК + ГКХ	15 (14,6)
ГК + цитостатики	8 (7,8)
ГКХ	6 (5,8)
Цитостатики	2 (2)

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе. ИПЛ – интерстициальное поражение легких; АНФ – антинуклеарный фактор; антитела к SSA (Ro) и к SSB (La) – антитела к цитоплазматическим антигенам SSA(Ro) и SSB(La); ГК – глюкокортикоиды; ГКХ – гидроксихлорохин.

следование и в анамнезе не получали иммуносупрессивной терапии, у большинства из них диагноз БШ был установлен недавно. Пациенты 2-й группы ($n=47$) принимали низкие дозы ГК (в основном метилпреднизолон или преднизолон *per os*) в сочетании с ГКХ 200 мг или ГК в режиме монотерапии. Пациентов, использовавших цитостатики (азатиоприн, микофенолата мофетил, циклофосфамид) в виде монотерапии или в сочетании с ГК, было решено исключить из анализа ввиду выраженной неоднородности (широкий спектр препаратов и большой разброс доз) и малочисленности ($n=10$) группы.

При сравнении субпопуляций В-лимфоцитов у больных, не получающих терапию, и здоровых доноров отмечались следующие результаты. У пациентов с БШ выявлено большее относительное число CD19+ В-клеток (12,85 [8,8; 18,03]% против 9,6 [7,5; 12,3]%; $p=0,0068$), наивных В-клеток (72,05 [62,78; 78,28] против 63,2 [52,8; 69,2]%; $p=0,0015$), а также относительное и абсолютное число плазмобластов (0,3 [0,1; 1] против 0,1 [0,1; 0,2]%, $p=0,0034$ и 3 [1; 9] $\cdot 10^6$ /л против 0,4 [0,1; 1] $\cdot 10^6$ /л, $p < 0,0001$). Напротив, общее число CD27+ В-клеток памяти (отн. 1,65 [1,1; 2,45] против 2,6 [1,3; 3,9]%, $p=0,0349$; абс. $17 [9,25; 33,75] \cdot 10^6$ /л против $40 [10; 60] \cdot 10^6$ /л, $p=0,0186$) и число «переключенных» В-клеток памяти (отн. 8,65 [5,5; 11,3] против 13,5 [10,5; 21,1]%,

Таблица 2. Число субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с БШ и здоровых доноров, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Numbers of B lymphocyte subpopulations in patients with SjD and healthy donors, Me [25th; 75th percentiles]

Субпопуляция	Пациенты с БШ (n=103)		Группа контроля (n=31)	
	отн., %	абс., ·10 ⁶ /л	отн., %	абс., ·10 ⁶ /л
В-лимфоциты CD19+*	11,1 [7,2; 16,3]	102 [57; 157]	9,6 [7,5; 12,3]	173 [100; 200]
В-клетки памяти:				
CD19+CD27+*	1,8 [1,1; 3,1]	21 [10; 35,25]	2,6 [1,3; 3,9]	40 [10; 60]
«непереключенные» CD19+IgD+CD27+	8,8 [6; 13,6]	13 [8; 19]	9,6 [5,4; 16,7]	10 [6; 30]
«переключенные» CD19+IgD-CD27+*	10,1 [6,5; 19,1]	14 [8; 28]	13,5 [10,5; 21,1]	22 [10; 40]
наивные CD19+IgD+CD27-	67,8 [55,4; 78,4]	104 [52; 166]	63,2 [52,8; 69,2]	100 [50; 114]
дважды негативные CD19+IgD-CD27-	9,8 [5,5; 15,2]	15 [7; 23]	8,5 [5,9; 17,2]	14 [9; 20]
транзиторные CD19+IgD+CD10+CD38+	0 [0; 0,1]	0 [0; 1]	0,1 [0; 0,1]	0,1 [0; 0,3]
Плазмобласты CD19+CD38+++IgD-CD27+*	0,2 [0,1; 0,5]	2 [1; 6]	0,1 [0,1; 0,2]	0,4 [0,1; 1]
Плазмциты CD19+CD38+	0 [0; 0,1]	0 [0; 6]	0,1 [0; 0,1]	0,2 [0; 0,3]

Примечание. * – субпопуляции, в которых выявлены статистически значимые различия (значения p указаны в тексте).

p<0,0001; абс. 11,5 [7; 27,5] ·10⁶/л против 22 [10; 40]%, p=0,0266) в периферической крови у пациентов с БШ было ниже, чем у здоровых доноров.

Прием ГК на момент исследования был связан с меньшим относительным числом CD19+ В-лимфоцитов (9 [5,1; 15,6] против 12,85 [8,8; 18,03]%; p=0,0333) и наивных В-клеток (61,4 [50,9; 74,1] против 72,05 [62,78; 78,28]%; p=0,0066), а также меньшим относительным и абсолютным числом плазмобластов (0,1 [0,1; 0,4] против 0,3 [0,1; 1]%, p=0,0296 и 2 [1; 3] ·10⁶/л против 3 [1; 9] ·10⁶/л, p=0,0492) и плазмцитов (0 [0; 0,1] против 0,1 [0; 0,2]%, p=0,0331 и 0 [0; 4] ·10⁶/л против 4 [0; 10,75] ·10⁶/л, p=0,018). При этом у пациентов, получающих терапию, наблюдалось большее число пере-

ключенных (отн. 16 [8; 22,2] против 8,65 [5,5; 11,3]%, p=0,0002; абс. 18 [11; 37] ·10⁶/л против 11,5 [7; 27,5] ·10⁶/л, p=0,0479) и относительное число CD27+ В-клеток памяти (2,2 [1,5; 3,2] против 1,65 [1,1; 2,45]%, p=0,0381), рис. 2.

Для оценки субпопуляций В-лимфоцитов в зависимости от варианта течения БШ были отобраны пациенты с тяжелыми системными проявлениями, неоспоримо характеризующими активность БШ, такими как полиневропатия, васкулит, ИПЛ. Таким образом, в группу с внежелезистыми проявлениями (системная форма, СФ) было отобрано 42 пациента. В группу сравнения вошли 14 пациентов с изолированным железистым поражением (железистая форма, ЖФ). Пациенты с изолированным суставно-мышечным поражением были исключены

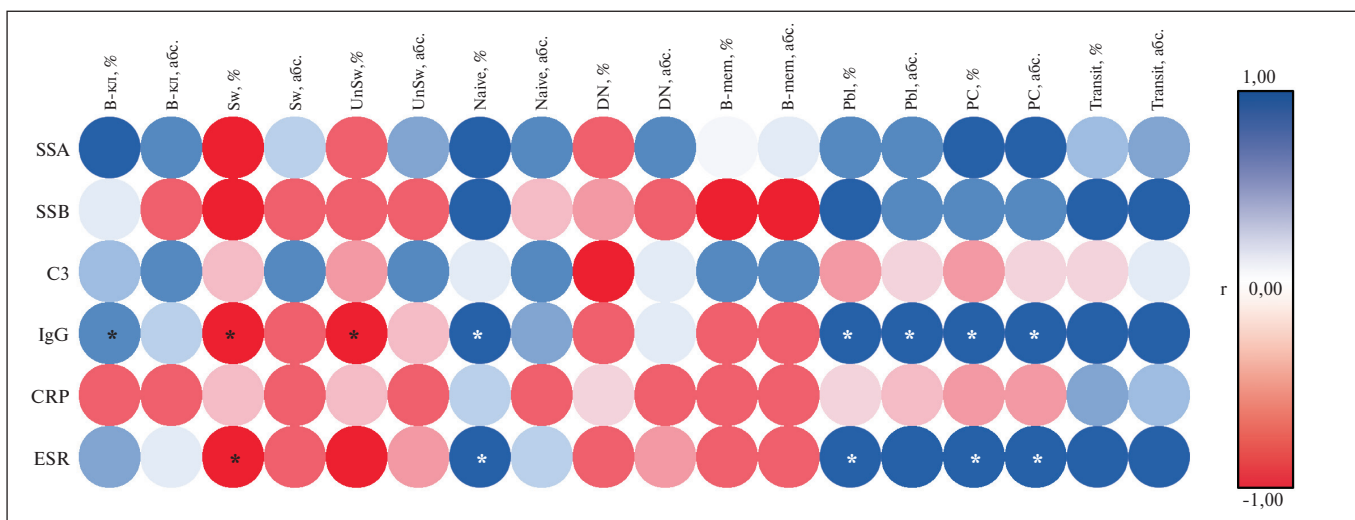


Рис. 1. Тепловая карта корреляционного анализа по Спирмену между лабораторными параметрами и субпопуляциями В-лимфоцитов. * – статистически значимые результаты. В-кл – CD19+ В-клетки; Sw – «переключенные» В-клетки памяти; UnSw – «непереключенные» В-клетки памяти; Naive – наивные В-клетки памяти; DN – дважды негативные В-клетки памяти; B-мет – CD19+CD27+ В-клетки памяти; Pbl – плазмобласты; PC – плазмциты; Transit – транзиторные В-клетки памяти CD19+IgD+CD10+CD38+; CRP – СРБ; ESR – скорость оседания эритроцитов; абс. – абсолютное число; % – относительное число¹

Fig. 1. Heat map of Spearman's correlation analysis between laboratory parameters and B lymphocyte subpopulations. * – statistically significant results. B-кл – CD19+ B cells; Sw – “switched” memory B cells; UnSw – “unswitched” memory B cells; Naive – naive memory B cells; DN – double-negative memory B cells; B-mem – CD19+CD27+ memory B cells; Pbl – plasmablasts; PC – plasma cells; Transit – transitional memory B cells CD19+IgD+CD10+CD38+; CRP – C-reactive protein; ESR – erythrocyte sedimentation rate; abs. – absolute count; % – relative count

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: <https://mrj.ima-press.net/mrj>

из анализа в связи с возможным наличием невоспалительных причин для имеющих симптомы, например остеоартрита или фибромиалгии. Пациенты с тяжелым рецидивирующим клинически выраженным сиалоаденитом также были исключены из группы сравнения. Как показали результаты статистического анализа, наличие системных проявлений было ассоциировано с большим относительным числом дважды негативных В-клеток памяти (11,9 [5,875; 16,8]% против 7 [4,025; 10,43]%; $p=0,028$), численность остальных субпопуляций у пациентов с системными и железистыми проявлениями значимо не различалась (рис. 3).

Обсуждение. Распределение субпопуляций периферических В-лимфоцитов при аутоиммунных заболеваниях продолжает оставаться предметом активных исследований. Однако следует учитывать, что анализ субпопуляционного состава В-лимфоцитов в периферической крови отражает главным образом иммуновоспалительные процессы, протекающие в тканях. В связи с этим для формирования целостного представления о патогенезе заболеваний необходимо учитывать данные иммуногистохимического исследования пораженных органов, которое не проводилось в данной работе. Количественная оценка субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови потенциально может служить методом стратификации гетерогенной группы пациентов с аутоиммунными заболеваниями, что в перспективе открывает возможности для персонализированной терапии. Например, в исследовании Х. Qi и соавт. [9] анализ субпопуляций В-лимфоцитов в сочетании с клинико-лабораторными параметрами БШ позволил выделить группу пациентов с высоким риском развития лимфомы (до 20%), эти пациенты отличались высоким содержанием двойных негативных В-клеток и плазматических клеток.

В настоящем исследовании у пациентов с БШ были выявлены отклонения в пропорциях периферических В-лимфоцитов: при увеличении относительного количества общих CD19+ В-лимфоцитов отмечалось снижение их абсолютного числа. Это может быть связано с лимфопенией, часто встречающейся при БШ. Кроме того, наблюдалось снижение общего количества В-клеток памяти, по-видимому, вследствие уменьшения «переключенных» субпопуляций. Одновременно установлено повышение уровня плазмобластов. Эти результаты частично согласуются с опубликованными ранее данными [10–14]. Хотя А. Hansen и соавт. [15] предположили, что снижение числа CD27+ В-клеток памяти связано с их миграцией в пораженные ткани, Л.А. Aqrawi и соавт. [16] не подтвердили эту гипотезу, обнаружив при иммуногистохимическом анализе увеличение числа плазмобластов в биоптатах слюнных желез. По, мнению С.С. Беневоленской и соавт.

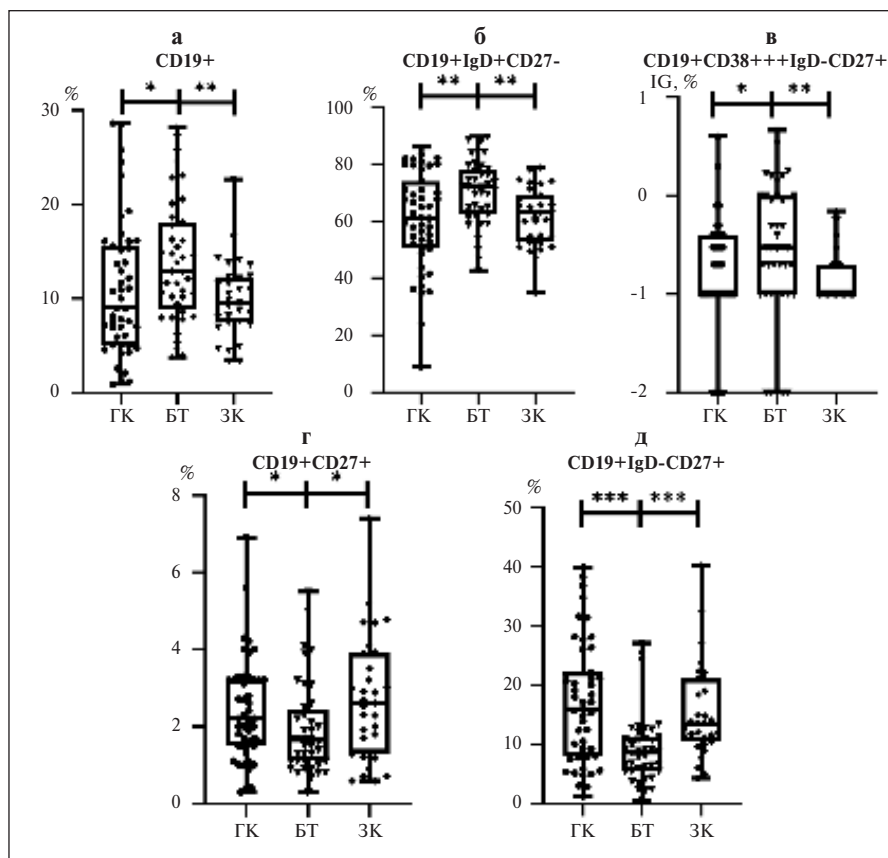


Рис. 2. Распределение субпопуляций в зависимости от предшествующей терапии: а – CD19+ В-лимфоциты; б – наивные В-клетки памяти; в – плазмобласты; г – CD19+CD27+ В-клетки памяти; д – «переключенные» В-клетки памяти. БТ – без терапии; 3К – здоровые доноры (контрольная группа). * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$

Fig. 2. Distribution of subpopulations depending on prior therapy: а – CD19+ B lymphocytes; б – naive memory B cells; в – plasmablasts; г – CD19+CD27+ memory B cells; д – “switched” memory B cells. БТ – no therapy; 3К – healthy donors (control group). * – $p<0.05$, ** – $p<0.01$, *** – $p<0.001$

[11], это может отражать их локальную дифференцировку из В-клеток памяти. Однако Л.А. Aqrawi и соавт. [16] выполняли иммуногистохимическое исследование малых, а не больших слюнных желез, что недостаточно репрезентативно в отношении патогенеза БШ.

Выявлена корреляция уровня IgG с количеством плазмобластов и плазмоцитов, что может быть обусловлено ключевой ролью данных субпопуляций в секреции антител. Схожие результаты были получены Y. Xing и соавт. [10]. Аналогичная корреляция с СОЭ, вероятно, связана с повышением этого показателя при накоплении положительно заряженных белков плазмы крови. Обратная корреляция указанных параметров с количеством В-клеток памяти может быть следствием изменения распределения субпопуляций в сторону секретирующих фенотипов, что подтверждается данными ряда авторов [13, 17].

Предшествующая терапия низкими дозами ГК ассоциировалась со снижением общего числа В-лимфоцитов, наивных В-лимфоцитов, плазмобластов и плазмоцитов. В то же время количество клеток памяти повышалось. Подобное распределение может объясняться подавлением ГК экспрессии фактора активации В-лимфоцитов (BAFF), который,

по мнению некоторых авторов, играет ключевую роль в поддержании субпопуляции наивных В-лимфоцитов, а также в пролиферации и дифференцировке В-лимфоцитов в иммуноглобулин-секретирующие клетки [18, 19]. Кроме того, эффект ГК может быть опосредован их воздействием на Th-клетки, регулирующие дифференцировку В-лимфоцитов [20]. В настоящем исследовании ГК оказывали селективное корригирующее влияние на субпопуляции В-лимфоцитов с нарушенным распределением, при этом важно отметить, что монотерапия ГК недостаточна и существенно не изменяет течение заболевания.

В исследовании Х. Qi и соавт. [9] было проведено сравнение периферических субпопуляций В-лимфоцитов у больных с различным клиническим течением БШ и выявлена ассоциация повышения количества дважды негативных В-клеток памяти и плазматических клеток с риском развития неходжкинских лимфом. В настоящей работе также наблюдалось увеличение относительного числа дважды негативных CD19+IgD-CD27- В-клеток памяти у больных с системными проявлениями БШ. Функция этой субпопуляции остается малоизученной. При системной красной волчанке

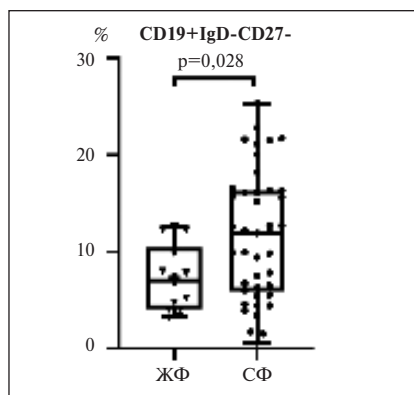


Рис. 3. Распределение субпопуляций в зависимости от клинической формы БШ

Fig. 3. Distribution of subpopulations depending on the clinical form of SjD

повышение количества дважды негативных В-клеток памяти ассоциировано с развитием обострений, что обусловлено их дифференцировкой в иммуноглобулин-секретирующие лимфоциты [21]. Также отмечается роль CD19+IgD-CD27- клеток в продукции провоспалительных цитокинов [22].

Заключение. Настоящее исследование демонстрирует значимые изменения в соотношении субпопуляций В-лимфоцитов при БШ, включая снижение количества В-клеток памяти и увеличение числа плазмобластов, что отражает активность патологического процесса. Полученные данные, показывающие взаимосвязь этих изменений с клиническими проявлениями и их чувствительность к терапии ГК, позволяют рассматривать указанные иммунологические параметры в качестве перспективных биомаркеров для оценки прогноза заболевания и риска развития осложнений. Перспективным направлением дальнейших исследований представляется углубленное изучение роли этих субпопуляций в патогенезе заболевания с целью оптимизации терапевтических стратегий и совершенствования подходов к индивидуальному прогнозированию течения болезни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gottenberg JE., Seror R, Miceli-Richard C, et al. Serum levels of beta2-microglobulin and free light chains of immunoglobulins are associated with systemic disease activity in primary Sjögren's syndrome. Data at enrollment in the prospective ASSESS cohort. *PLoS One*. 2013 May;8(5):e59868. doi: 10.1371/journal.pone.0059868.
- Mielle J, Tison A, Cornec D, et al. B cells in Sjögren's syndrome: from pathophysiology to therapeutic target. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jun;60(6):2545-60. doi: 10.1093/rheumatology/key332.
- Baldini C, Fulvio G, La Rocca G, et al. Update on the pathophysiology and treatment of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2024 Aug;20(8):473-91. doi: 10.1038/s41584-024-01135-3.
- Nocturne G, Mariette X. B cells in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2018 Feb;14(3):133-145. doi: 10.1038/nrrheum.2018.1.
- Васильев ВИ, Пробатова НА, Тупицын НН и др. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена. *Онкогематология*. 2007;2(3):16-26. Vasil'ev VI, Probatova NA, Tupitsyn NN, et al. Lymphoproliferative diseases in primary Sjögren's syndrome. *Onkogematologiya*. 2007; 2(3):16-26. (In Russ.).
- Торгашина АВ. Эффективность ритуксимаба при железистых формах болезни Шегрена по результатам международных клинических исследований. *Современная ревматология*. 2020;14(1):85-92. Torgasina AV. Efficacy of rituximab for glandular Sjögren's disease according to international clinical trials. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(1):85-92. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2020-1-85-9.
- Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jan;69(1):35-45. doi: 10.1002/art.39859.
- Насонов ЕЛ, редактор. *Ревматология. Российские клинические рекомендации*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. Nasonov EL, editor. *Rheumatology. Russian clinical guidelines*. Moscow; GEOTAR-Media; 2017. 456 p.
- Qi X, Zhao D, Wang N, et al. B lymphocyte subset-based stratification in primary Sjögren's syndrome: implications for lymphoma risk and personalized treatment. *Clin Rheumatol*. 2025 Jun;44(6):2403-12. doi: 10.1007/s10067-025-07434-8.
- Xing Y, Li B, Wei P, Hua H. Profiles of peripheral B cell subsets in a cohort of primary Sjögren's syndrome patients and their potential clinical significance. *J Dent Sci*. 2024 Jul;19(3):1554-63. doi: 10.1016/j.jds.2023.12.024.
- Беневоленская СС, Кудрявцев ИВ, Серебрякова МК и др. Особенности субпопуляций В-лимфоцитов при болезни Шегрена и системной красной волчанке. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(5):501-12. Benevolenskaya SS, Kudryavtsev IV, Serebryakova MK, et al. Features of B cell subsets in primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2024;62(5):501-12. (In Russ.).
- Cornec D, Saraux A, Pers JO, et al. Diagnostic accuracy of blood B-cell subset profiling and autoimmunity markers in Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2014 Jan;16(1):R15. doi: 10.1186/ar4442.
- Ibrahim HM. B cell dysregulation in primary Sjögren's syndrome: A review. *Jpn Dent Sci Rev*. 2019 Nov;55(1):139-44. doi: 10.1016/j.jdsr.2019.09.006.
- Feng R, Zhao J, Sun F, et al. Comparison of the deep immune profiling of B cell subsets between healthy adults and Sjögren's syndrome. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):472-83. doi: 10.1080/07853890.2022.2031272.
- Hansen A, Odendahl M, Reiter K, et al. Diminished peripheral blood memory B cells

- and accumulation of memory B cells in the salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2002 Aug;46(8):2160-71. doi: 10.1002/art.10445.
16. Aqrabi LA, Brokstad KA, Jakobsen K, et al. Low number of memory B cells in the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Autoimmunity.* 2012 Nov;45(7):547-55. doi: 10.3109/08916934.2012.712170.
17. Bohnhorst JШ, Bjørgan MB, Thoen JE, et al. Bm1-Bm5 classification of peripheral blood B cells reveals circulating germinal center founder cells in healthy individuals and disturbance in the B cell subpopulations in patients with primary Sjögren's syndrome. *J Immunol.* 2001 Oct;167(7):3610-8. doi: 10.4049/jimmunol.167.7.3610.
18. Carrillo-Ballesteros FJ, Oregon-Romero E, Franco-Topete RA, et al. B-cell activating factor receptor expression is associated with germinal center B-cell maintenance. *Exp Ther Med.* 2019 Mar;17(3):2053-60. doi: 10.3892/etm.2019.7172.
19. Zen M, Canova M, Campana C, et al. The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system. *Autoimmun Rev.* 2011 Apr;10(6):305-10. doi: 10.1016/j.autrev.2010.11.009.
20. Strehl C, Ehlers L, Gaber T, et al. Glucocorticoids-All-Rounders Tackling the Versatile Players of the Immune System. *Front Immunol.* 2019 Jul;10:1744. doi: 10.3389/fimmu.2019.01744.
21. Jenks SA, Cashman KS, Woodruff MC, et al. Extrafollicular responses in humans and SLE. *Immunol Rev.* 2019 Mar;288(1):136-48. doi: 10.1111/imr.12741.
22. Velounias RL, Tull TJ. Human B-cell subset identification and changes in inflammatory diseases. *Clin Exp Immunol.* 2022 Dec;210(3):201-16. doi: 10.1093/cei/uxac104.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

24.07.2025/15.10.2025/19.10.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментальной темы РК 125020501434-1.

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 within the framework of the basic scientific research project RK 125020501434-1.

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.

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

Веретенников А.С. <https://orcid.org/0009-0003-7621-5833>

Чальцев Б.Д. <https://orcid.org/0000-0003-4188-3578>

Хван Ю.И. <https://orcid.org/0000-0003-2314-1466>

Авдеева А.С. <https://orcid.org/0000-0003-3057-9175>

Александркин А.П. <https://orcid.org/0000-0001-6686-0896>

Дибров Д.А. <https://orcid.org/0000-0003-3183-0464>