

DOI 10.58351/2949-2041.2025.29.12.008

Пархоменко Ксения Николаевна, ассистент
Дальневосточный федеральный университет
Parkhomenko Ksenia Nikolaevna, Assistant
Far Eastern Federal University

Машина Наталья Михайловна, ассистент
Дальневосточный государственный медицинский университет
Mashina Natalia Mikhailovna, Assistant
Far Eastern State Medical University

Дында Юрий Викторович, ассистент
Дальневосточный федеральный университет
Dynda Yuri Viktorovich, Assistant
Far Eastern Federal University

Рева Иван Владимирович, профессор
Дальневосточный федеральный университет
Reva Ivan Vladimirovich, professor
Far Eastern Federal University

Чепурин Даниил Евгеньевич, студент
Дальневосточный федеральный университет
Chepurin Daniil Evgenievich, student
Far Eastern Federal University

ОСОБЕННОСТИ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ ЧЕЛОВЕКА ПРИ СИНДРОМЕ ШЕГРЕНА FEATURES OF THE HUMAN SALIVARY GLANDS IN SJOGREN'S SYNDROME

Аннотация. Синдром Шегрена (СШ) является клиническим проявлением различных заболеваний слизистой оболочки рта. Наименее изучен СШ у пациентов с гепатитом С. Методом иммуногистохимии изучен материал слюнных желёз (СЖ) слизистой оболочки полости рта человека в норме, в старших. Установлены морфологические особенности СЖ в возрастных группах и пациентов с гепатитом С, нуждающихся в стоматологическом лечении адентии.

Abstract. Sjögren's syndrome (SS) is a clinical manifestation of various diseases of the oral mucosa. SS is least studied in patients with hepatitis C. Immunohistochemistry was used to study salivary gland (SG) material from the oral mucosa of healthy individuals and older patients. Morphological features of SG were identified in age groups and in patients with hepatitis C requiring dental treatment for adentia.

Ключевые слова: Слюнные железы, синдром Шегрена, адентия, гепатит С, CD34, VEGF
Keywords: Salivary glands, Sjogren's syndrome, adentia, hepatitis C, CD34, VEGF

Актуальность. По современным представлениям проявление синдрома Шегрена (СШ) у стоматологических пациентов является аутоиммунным заболеванием, поражающим преимущественно экзокринные железы. Однако в последнее время болезнь Шегрена рассматривают и как следствие иммунопатологических реакций на вирусные антигены [1, 3, 7]. Выделение вирусных частиц из пораженной ткани слюнных желез, наличие противовирусных антител в крови при болезни Шегрена, выявление феномена молекулярной мимикрии между вирусами и аутоантигенами позволяют предполагать возможное участие вирусов в развитии



данного заболевания [14, 19]. Клинические проявления СШ характеризуются сухостью во рту, патогенез которой неясен [21]. Однако недавние исследования показывают, что физиологическое старение и вирусное повреждение клеток слюнных желез (СЖ), эндокринная патология, в том числе сахарный диабет, играют решающую роль в патогенезе сниженных функций СЖ [5, 18]. Механизмы процессов физиологического старения СЖ и запускающие факторы ускоренного патологического процесса не известны [2, 13, 20]. Незнание ключевых факторов, участвующих в физиологической регенерации СЖ и репаративной регенерации в ответ на вирусные повреждения на современном этапе также мало изученные, являются основной причиной отсутствия адекватного эффективного лечения. Механизм старения может служить критическим патологическим звеном, связывающим молекулярные аномалии с клиническими фенотипами, которые могут служить мишенями в разработке таргетной терапии для пациентов с синдромом Шегрена.

В большей степени патогенетические аспекты СШ изучены на существующих моделях синдрома Шегрена, выполненные преимущественно на экспериментальных моделях, чаще мышинных, но они могут быть экстраполированы на организм человека лишь условно [12]. Например, в работе Zhou J, Felix FA, Jiang Y, Li D, Kim MC, Jang D, Cha S, Yu Q. (2024) указано, что синдром Шегрена (СШ), также известный как болезнь Шегрена, является хроническим аутоиммунным заболеванием, преимущественно поражающим слюнные и слезные железы [21]. Широко используемой моделью синдрома Шегрена с введением интерлейкина-22 (ИЛ-22), цитокина семейства ИЛ-10, известного своим сложным и контекстно-зависимым действием на ткани, как защитным, так и повреждающим, приводящим к гипофункции и патологическим изменениям слюнных желез у мышей C57BL/6 и у мышей с диабетом без ожирения (NOD), является модель, предложенная Felix FA, Zhou J, Li D, Onodera S, Yu Q. (2024) [8].

Заболевание, по мнению многих авторов, обусловлено аутоиммунными реакциями, включающими активацию и действие основных субпопуляций врожденных и адаптивных иммунных клеток [4, 11, 16]. Однако специфические характеристики и роли регуляторных Т-клеток (Treg) при СШ остаются неясными. Исследования, направленные на выяснение основных фенотипических и функциональных характеристик Tregs в слюнных железах и их дренирующих лимфатических узлах в мышинных моделях СШ, не раскрывают механизмы патогенеза СШ у человека и требуют более глубоких исследований на материале человека [6, 9, 17].

Этиологическая роль вирусов, оказывающих сиамотропное действие (цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр, вирус герпеса 6-го типа) и лимфотропное (ВИЧ, Т-лимфотропный вирус человека 1-го типа) не имеет прямых доказательств, поэтому и вирусная этиологии заболевания, связанная с гепатитом С пока не признана [4, 10, 15].

Существующее положение по недостаточности исследований, проводимых на материале человека для изучения синдрома Шегрена позволило определить вектор направления наших исследований.

Цель исследования изучить морфологию слюнных желез при физиологическом старении и на фоне гепатита С.

Задачи, решаемые в исследовании направлены на выявление возрастной общеморфологической картины СЖ и у пациентов на фоне гепатита С с определением уровней трофического обеспечения в зависимости от возраста пациентов и на фоне гепатита С.

Материал и методы. Данное исследование было проведено в соответствии с основополагающими этическими принципами Хельсинкской Декларации, Правилами GCP (Good Clinical Practice, Надлежащая Клиническая Практика) и одобрено Междисциплинарным комитетом по этике ФГАОУ ВО ДВФУ Министерства науки и высшего образования России от 29 июня 2018 года (протокол №4). В работе исследован материал стоматологических пациентов в возрастном аспекте, в старших возрастных группах, а также у пациентов на фоне гепатита С. Учитывались критерии диагноза болезни и синдрома Шегрена Института ревматологии РАН,



соответствующие паренхиматозному сиалодениту. С помощью классического морфологического метода с окрашиванием гематоксилином и эозином, а также метода иммуногистохимии на выявление локализации CD34 и VEGF рассмотрен уровень трофического обеспечения мелких слюнных желез, особенности микроциркуляторного русла в окружающей СЖ ткани.

Результаты собственных исследований. Установлено, что морфологические изменения структуры СЖ у пациентов в группе контроля, старших возрастных групп и пациентов с гепатитом С имеют различия, как в количественной, так и качественной характеристике секреторных клеток, а также в характеристике сосудов микроциркуляторного русла окружающей СЖ соединительной ткани.

Среди клинических проявлений болезни Шегрена можно выделить 2 группы симптомов, первая связана с поражением секреторных железистых кератиноцитов и вторые носят характер внежелезистых системных проявлений. У пациентов возможно развитие лимфом, чаще всего с экстранодальной локализацией, с поражением как слюнных желез, так и других органов. На поздних стадиях болезни Шегрена развиваются экстранодальные и нодальные, чаще В-клеточные, неходжкинские лимфомы. Клиническая симптоматика характеризуется болями ретенционного характера в области околоушных желез. Прогрессирование заболевания на поздних стадиях заболевания вследствие постепенно развивающейся ксеростомии сопровождается формированием множественного пришеечного кариеса зубов, и, как следствие частичной локальной, или генерализованной адентии. У половины больных с длительным увеличением околоушных слюнных желез при морфологическом и иммуногистохимическом исследовании их биоптатов можно обнаружить формирование MALT-ткани или MALT-лимфомы. Исключительно редко MALT-лимфому слюнных желез можно диагностировать по данным биопсии малых слюнных желез в слизистой оболочки десны. Непосредственной причиной летального исхода у стоматологических пациентов с СШ служат длительно существующие экстранодальные MALT-лимфомы слюнных желез, которые способны трансформироваться в высокоагрессивные крупноклеточные экстранодальные и нодальные лимфомы с экстранодальным поражением.

Отсутствие слюны на поверхности СОПР и в просвете евстахиевых труб может вызвать развитие отита и временного поражения слуха. Сухость глотки, голосовых связок вызывает затруднение глотания и осиплость голоса. Происходит развитие субатрофического или атрофического ринофаринголарингита.

К морфологическим проявлениям относится продуктивный (лимфоцитарный) или деструктивный (нейтрофильный, лейко-цитокластический, некротизирующий) васкулит. Для деструктивного васкулита при морфологическом исследовании характерны фибриноидный некроз стенок сосудов, появление полиморфно-ядерных лейкоцитов в периваскулярных инфильтратах, клинически проявляющееся пурпурой, а при иммунологическом исследовании часто ассоциированное с криоглобулинемией, снижением С3-/С4-фракций комплемента и наличием антиядерных Ro-антител.

Отличительная морфологическая черта лимфоцитарного васкулита – мукоидное набухание стенок сосудов, лимфоцитарная и плазмоцитарная периваскулярная инфильтрация, характерное клиническое проявление – пурпура, а иммунологическое нарушение – гипергаммаглобулинемия, высокие титры ревматоидного фактора, антинуклеарного фактора и наличие антиядерных La-антител. Васкулит при болезни Шегрена проявляется неврологическими нарушениями: полиневропатией и поражением центральной нервной системы (ЦНС). Частота развития васкулита возрастает по мере увеличения длительности заболевания. Язвенно-некротические формы васкулита наблюдают у 2–5% больных; чаще они связаны со смешанной моноклональной криоглобулинемией. Больные со смешанной моноклональной криоглобулинемией имеют наиболее тяжёлое течение васкулита.



Нами отмечено, что секреторные эпителиоциты гипертрофированы не по всей поверхности концевых отделов, а формируют отдельные участки, выступающие в просвет железы, аналогично изменениям щитовидной железы с образованием «подушек Сандерсена». Просвет концевых отделов увеличен в сравнении с показателями группы контроля, что свидетельствует об адаптации к сгущению секрета СЖ. В окружении СЖ идентифицируются скопления лимфоидной ткани, которая в СОПР пациентов группы контроля отсутствует. У пациентов старших возрастных групп наблюдается незначительное количество повреждённых патологически изменённых слюнных желёз, чем в группах наблюдения у пациентов с гепатитом С вне зависимости от возраста.

В старшей возрастной группе сохраняется расширенный просвет в белковых концевых отделах, не характерный для группы контроля, в котором в СОПР белковые концевые отделы имеют узкий просвет. Это говорит о характере более густого секрета. Нарушение, по нашему мнению, может быть связано с снижением фильтрации жидкой части плазмы крови из окружающего железы микроциркуляторного русла. Нами отмечена атрофия белковых концевых отделов СЖ у пациентов на фоне гепатита, в отличие от материала пациентов старших возрастных групп, у которых в СОПР идентифицируются расширенные просветы концевых отделов СЖ.

Идентификация локализации CD34 позитивных клеток в структуре СЖ группы контроля, старшей возрастной группы и группы наблюдения показала соответственное увеличение количества и интенсивности окрашивания CD34 позитивных клеток в исследованных СОПР. При этом наблюдается включение всех капилляров МЦР, окружающего слюнные железы СОПР, которые, очевидно, активно не функционируют в норме, проявляя функциональную активность в патологических условиях.

В группах контроля, пациентов старших возрастных групп, в просвете концевых отделов секрет не содержит форменных элементов крови, в отличие от СЖ СОПР группы наблюдения, в просвете которых идентифицируется инфильтрат с клетками крови.

Выводы. Ключевым фактором в патогенезе сиалоденита является повреждение кровеносных сосудов. Нарушение транспортной функции стенки сосудов микроциркуляторного русла является пусковым для атрофии и гибели секреторных эпителиоцитов СЖ СОПР. Значимым является не количество желез, а качество инфильтрата крови.

Достижение прогресса в понимании патогистофизиологии синдрома Шегрена позволит открыть новые возможности для более целенаправленного и индивидуализированного терапевтического подхода к заболеванию СОПР на фоне гепатита С.

Список литературы:

1. Насонова Е.Л., Насонов В.А. Ревматология. Национальное руководство. 2008; 484–501.
2. Реуцкий И.А., Маринин В.Ф., Глотов А.В. Диагностика ревматических заболеваний. 2011.
3. Славаков Д.С., Скворцов В.В., Пролейская Н.А., Калинин Е.И. Синдром шегрена.//Медицинская сестра. 2017.- № 4.-С. 37-41.
4. Baldini C., Chatzis L.G., Fulvio G., La Rocca G., Pontarini E., Bombardieri M. Pathogenesis of Sjögren's disease: one year in review 2024. Clin Exp Rheumatol. 2024 Dec;42 (12):2336-2343. doi: 10.55563/clinexprheumatol/i8iszc.
5. Bowman S.J., Fox R., Dörner T., Mariette X., Papas A., Grader-Beck T., Fisher B.A., Barcelos F., De Vita S., Schulze-Koops H., Moots R.J., Junge G., Woznicki J.N., Sopala M.A., Luo W.L., Hueber W. Safety and efficacy of subcutaneous ianalumab (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. Epub 2021 Nov 30. Erratum in: Lancet. 2025 Mar 29;405 (10484):1056. doi: 10.1016/S0140-6736 (25)00560-4.



5. Clair St. E.W., Baer A.N., Ng W.F., Noaiseh G., Baldini C., Tarrant T.K., Papas A., Devauchelle-Pensec V., Wang L., Xu W., Pham T.H, Sikora K., Rees W.A., Alevizos I. CD40 ligand antagonist dazodalibep in Sjögren's disease: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 2 trial. *Nat Med.* 2024 Jun;30 (6):1583-1592. doi: 10.1038/s41591-024-03009-3.
6. Dörner T., Bowman S.J., Fox R., Mariette X., Papas A., Grader-Beck T., Fisher B.A., Barcelos F., De Vita S., Schulze-Koops H., Moots R.J., Junge G., Woznicki J., Sopala M., Avrameas A., Luo W.L., Hueber W. Safety and Efficacy of Ianalumab 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.
7. Dörner T., Posch M.G., Li Y., Petricoul O., Cabanski M., Milojevic J.M., Kamphausen E., Valentin M.A., Simonett C., Mooney L., Hüser A., Gram H., Wagner F.D., Oliver S.J. Treatment of primary Sjögren's syndrome with ianalumab (VAY736) targeting B cells by BAFF receptor blockade coupled with enhanced, antibody-dependent cellular cytotoxicity. *Ann Rheum Dis.* 2019 May;78 (5):641-647. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214720.
8. Felix F.A., Zhou J., Li D., Onodera S., Yu Q. Endogenous IL-22 contributes to the pathogenesis of salivary gland dysfunction in the non-obese diabetic model of Sjögren's syndrome. *Mol Immunol.* 2024 Sep;173:20-29. doi: 10.1016/j.molimm.2024.06.010.
9. Franceschini F., Cavazzana I. Anti-Ro/SSA and La/SSB antibodies // *Autoimmunity.* – 2005. – Т. 38, № 1. – С. 55 – 63. – doi:10.1080/08916930400022954.
10. Goëb V. et al. Clinical significance of autoantibodies recognizing Sjögren's syndrome A (SSA), SSB, calpastatin and alpha-fodrin in primary Sjögren's syndrome (англ.) // *Clinical and Experimental Immunology [англ.]: journal.* – 2007. – Vol. 148, no. 2. – P. 281 – 287. – doi:10.1111/j.1365-2249.2007.03337.x.
11. Gupta S., Yamada E., Nakamura H., Perez P., Pranzatelli T.J., Dominick K., Jang S.I., Abed M., Martin D., Burbelo P., Zheng C., French B., Alevizos I., Khavandgar Z., Beach M., Pelayo E., Walitt B., Hasni S., Kaplan M.J., Tandon M., Magone M.T., Kleiner D.E., Chiorini J.A., Baer A., Warner B.M. Inhibition of JAK-STAT pathway corrects salivary gland inflammation and interferon driven immune activation in Sjögren's disease. *Ann Rheum Dis.* 2024 Jul 15;83 (8):1034-1047. doi: 10.1136/ard-2023-224842.
12. Harboe E., Tjensvoll A.B., Vefring H.K., Gøransson L.G., Kvaløy J.T., Omdal R. (2009). Fatigue in primary Sjögren's syndrome – a link to sickness behaviour in animals? *Brain Behav Immun.* 23 (8):1104-8. doi:10.1016/j.bbi.2009.06.151 PMID 19560535
13. Manthorpe R., Svensson A., Wirestrand L.E. Late neonatal lupus erythematosus onset in a child born of a mother with primary Sjögren's syndrome (англ.) // *Annals of the Rheumatic Diseases [англ.]: journal.* – 2004. – November (vol. 63, no. 11). – P. 1496 – 1497. – doi:10.1136/ard.2003.014944.
14. Meudec L., Goudarzi N., Silva-Saffar S.E., Pascaud J., Jaulin F., Pascal Q., Lazure T., Bechara R., Mariette X., Nocturne G. Development of salivary gland organoids derived from patient biopsies: a functional model of Sjögren's disease. *Ann Rheum Dis.* 2025 Jul;84 (7):1195-1206. doi: 10.1016/j.ard.2025.04.020
15. Mieliauskaitė D., Kontenis V. Sjögren's Disease and Gastroesophageal Reflux Disease: What Is Their Evidence-Based Link? *Medicina (Kaunas).* 2024 Nov 18;60 (11):1894. doi: 10.3390/medicina60111894.
16. Narain S., Berman N., Furie R. Biologics in the treatment of Sjogren's syndrome, systemic lupus erythematosus, and lupus nephritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2020 Nov;32 (6):609-616. doi: 10.1097/BOR.0000000000000754.
- Palla P., Chatzis L.G., Sipsas N.V., Goules A.V., Tzioufas A.G. Infections in Sjögren's disease: a clinical concern or not? *Clin Exp Rheumatol.* 2024 Dec;42 (12):2531-2541. doi: 10.55563/clinexprheumatol/ekder7. Epub 2024 Dec 11.



- Pastva O., Klein K.. Long Non-Coding RNAs in Sjögren's Disease. *Int J Mol Sci.* 2024 May 9;25 (10):5162. doi: 10.3390/ijms25105162.
17. Tang X., Hu J., Fan X., Su H., Li M., Zhang L., Ma D. Salivary gland cell senescence in Sjögren's syndrome: current research and novel therapeutic directions. *Immun Ageing.* 2025 Oct 31;22 (1):45. doi: 10.1186/s12979-025-00541-9.
18. Tzioufas A.G., Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias // *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology [англ.]: journal.* – 2007. – Vol. 21, no. 6. – P. 989 – 1010. – doi:10.1016/j.berh.2007.09.001.
19. Voulgarelis M., Skopouli F.N. Clinical, immunologic, and molecular factors predicting lymphoma development in Sjogren's syndrome patients (англ.) // *Clin Rev Allergy Immunol: journal.* – 2007. – Vol. 32, no. 3. – P. 265 – 274. – doi:10.1007/s12016-007-8001-x.
20. Wang Y.H., Li W., McDermott M., Son G.Y., Maiti G., Zhou F., Tao A.Y., Raphael D., Moreira A.L., Shen B., Vaeth M., Nadorp B., Chakravarti S., Lacruz R.S., Feske S. IFN- γ -producing TH1 cells and dysfunctional regulatory T cells contribute to the pathogenesis of Sjögren's disease. *Sci Transl Med.* 2024 Dec 18;16 (778):eado4856. doi: 10.1126/scitranslmed.ado4856.
21. Zhou J., Felix F.A., Jiang Y., Li D., Kim M.C., Jang D., Cha S., Yu Q. Altered characteristics of regulatory T cells in target tissues of Sjögren's syndrome in murine models. *Mol Immunol.* 2024 Oct;174:47-56. doi: 10.1016/j.molimm.2024.08.003.

