

# Поражение респираторного тракта при болезни Шёгрена, фокус на интерстициальное заболевание легких

Б.Д. Чальцев<sup>1</sup>, В.И. Васильев<sup>2</sup>, И.О. Аветисов<sup>3</sup>, А.В. Торгашина<sup>1</sup>, Е.В. Сокол<sup>1</sup>, Ю.И. Хван<sup>1</sup>, Л.П. Ананьева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а  
<sup>2</sup>ООО «РЕВМОЦЕНТР» 107140, Российская Федерация, Москва, ул. Нижняя Красносельская, 4  
<sup>3</sup>ООО «Клинический госпиталь на Яузе» 111033, Российская Федерация, Москва, ул. Волочаевская, 15, корп. 1

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A  
<sup>2</sup>“REVMOTSENTR” LLC 107140, Russian Federation, Moscow, Nizhnyaya Krasnoselskaya str., 4  
<sup>3</sup>“Klinicheskiy gospi tal na Yauze” LLC 111033, Russian Federation, Moscow, Volochaevskaya str., 15, korpus 1

**Контакты:** Чальцев Богдан Дмитриевич, [bodya92@inbox.ru](mailto:bodya92@inbox.ru)  
**Contacts:** Bogdan Chaltsev, [bodya92@inbox.ru](mailto:bodya92@inbox.ru)

Поступила 14.12.2021  
Принята 04.03.2022

В статье приводится обзор литературы, посвященный современным представлениям о поражении респираторного тракта при болезни Шёгрена (БШ) с акцентом на интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ). Обсуждаются также подходы к дифференциальной диагностике, лечению и скринингу БШ-ИЗЛ.

**Ключевые слова:** болезнь Шёгрена, интерстициальное заболевание легких, лимфоцитарная интерстициальная пневмония, лимфопролиферативные заболевания, ритуксимаб, нинтеданиб

**Для цитирования:** Чальцев БД, Васильев ВИ, Аветисов ИО, Торгашина АВ, Сокол ЕВ, Хван ЮИ, Ананьева ЛП. Поражение респираторного тракта при болезни Шёгрена, фокус на интерстициальное заболевание легких. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(2):214–227.

## RESPIRATORY TRACT INVOLVEMENT IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME, FOCUS ON INTERSTITIAL LUNG DISEASE

Bogdan D. Chaltsev<sup>1</sup>, Vladimir I. Vasilyev<sup>2</sup>, Ivan O. Avetisov<sup>1</sup>, Anna V. Torgashina<sup>1</sup>, Evgeniya V. Sokol<sup>1</sup>, Yulia I. Khvan<sup>1</sup>, Lidia P. Ananyeva<sup>1</sup>

The article provides a literature review on the current understanding of respiratory tract damage in primary Sjögren's syndrome (pSS) with an emphasis on interstitial lung disease (ILD), as well as approaches to the differential diagnosis, treatment, and screening of pSS-ILD.

**Key words:** primary Sjögren's syndrome, interstitial lung disease, lymphocytic interstitial pneumonia, lymphoproliferative diseases, rituximab, nintedanib

**For citation:** Chaltsev DB, Vasilyev VI, Avetisov IO, Torgashina AV, Sokol EV, Khvan YuI, Ananyeva LP. Respiratory tract involvement in primary Sjögren's syndrome, focus on interstitial lung disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(2):214–227 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2022-214-227

Болезнь Шёгрена (БШ; в англоязычной литературе – первичный синдром Шёгрена) и синдром Шёгрена (СШ; в англоязычной литературе – вторичный синдром Шёгрена) являются наиболее частыми аутоиммунными заболеваниями в клинической практике врача-ревматолога после ревматоидного артрита [1]. Первичными органами-мишенями БШ/СШ являются секреторные эпителиальные железы (слюнные, слезные, потовые, железы респираторного, желудочно-кишечного и мочевого тракта), в протоках которых возникает хронический эпителиит за счет прогрессирующей лимфогистиоцитарной инфильтрации (ЛГИ), что приводит к их секреторной недостаточности (аутоиммунная экзокринопатия) [2]. На ранних стадиях БШ преимущественно протекает с поражением экзокринных желез, однако при отсутствии лечения и/или поздней диагностике после 5–10 лет течения заболевания у 70% пациентов развиваются системные проявления, связанные с поражением опорно-двигательного аппарата, сосудистой, ретикуло-эндотелиальной, периферической и центральной нервной системы, серозных оболочек, почек, легких и т. д. [3]. На ранних этапах изучения БШ до внедрения в клиническую практику компьютерной томографии

высокого разрешения (КТВР), поражение респираторного тракта при БШ регистрировалось в 60–77% случаев [4, 5], а поражение его нижних отделов выявлялось у 13–34% пациентов [4, 6]. Следует отметить, что эти больные имели длительное течение и позднюю стадию БШ, а рентгенография позволяла диагностировать поражение легких только на продвинутых стадиях. После активного внедрения в практику КТВР легких интерстициальные изменения стали выявляться у 34–50% пациентов с БШ [7].

В патологический процесс при БШ могут вовлекаться все отделы респираторного тракта, однако наиболее часто возникает поражение дыхательных путей, интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) и солидные опухоли легких [8] (табл. 1). Данные состояния могут сочетаться у одного пациента, а также предположительно представлять собой патологический континуум, трансформируясь от поражения дыхательных путей на ранних этапах до ЛПЗ и солидных опухолей – на терминальных [8–10]. Именно поражение дыхательных путей считается наиболее распространенной патологией респираторного тракта при БШ, при которой в патологический процесс могут вовлекаться дыхательные пути

любого калибра, что приводит к сухому ринофарингиту, ксеротрахеиту, ксеробронхиту и бронхиолиту [11–14].

**Таблица 1.** Структура и частота поражения респираторного тракта при болезни Шёгрена

Состояния	Частота [источник]
Сухой хронический ринофарингит, ксеротрахеит, ксеробронхит	10–61% [3, 10]
Бронхиолит (фолликулярный, облитерирующий, лимфоцитарный, констриктивный)	12–43% [10, 15]
ИЗЛ (НСИП → ОИП → ЛИП → ОП)	10–79% [3, 10]
Рецидивирующие трахеобронхиты, пневмонии (инфекционные и инфарктные)	10–35% [3, 10]
Плеврит (адгезивный, выпотной)	12–34% [3]
Лимфома легких (первичная MALT-лимфома легких, первичная/трансформированная ДВККЛ легких, метастазирование MALT-лимфомы/ДВККЛ других локализаций)	2–11% [3, 10, 15]
Амилоидоз легких	1–6% [15]
Тромбоземболия легочной артерии	2% [3]
Солидные опухоли легких	1% [3]
Легочная артериальная гипертензия	<1% [3]
Саркоидоз	<1% [3]
Синдром слабости диафрагмы	<1% [8, 10]

**Примечание:** ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; НСИП – неспецифическая интерстициальная пневмония; ОИП – обычная интерстициальная пневмония; ЛИП – лимфоцитарная интерстициальная пневмония; ОП – организирующаяся пневмония; MALT-лимфома – лимфома из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (*mucosa-associated lymphoid tissue*); ДВККЛ – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома

На основании сравнительного анализа гистологических изменений в слюнных железах и легочной ткани при БШ предполагается, что патофизиологические процессы, протекающие в этих органах, аналогичны, и ключевую роль в их возникновении и поддержании играют эпителиальные клетки [16, 17]. Косвенно это подтверждается развитием MALT-лимфом (лимфомы из лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, *mucosa-associated lymphoid tissue*) у пациентов с БШ не только в слюнных/слезных железах, но и в легких [18, 19], а также высокой частотой легочного метастазирования крупноклеточных лимфом у пациентов с БШ [20, 21]. Такие факторы, как выраженность ЛГИ, образование герминативных центров и появление В-клеточной клональности в слюнных железах, обнаружение парапротеинемии и смешанной моноклональной криоглобулинемии в крови, отражают лимфопролиферативный потенциал БШ, риск висцерального повреждения, в том числе легких, и трансформации в лимфому [3, 17, 22–24]. Однако факторы, провоцирующие поражение легких у пациентов с БШ, остаются не идентифицированными. Так, по данным наиболее крупных когорт, только 20% пациентов с БШ-ИЗЛ являются курильщиками [25]. Также по данным нескольких исследований предполагалась связь поражения легких при БШ с Т-лимфотропным вирусом 1-го типа (HTLV-1) – у пациентов с БШ при поражении респираторного тракта антитела к данному вирусу выявлялись статистически значимо чаще [17, 26, 27]. При этом в других исследованиях легочная инфекция HTLV-1 даже при отсутствии иммуновоспалительного ревматического

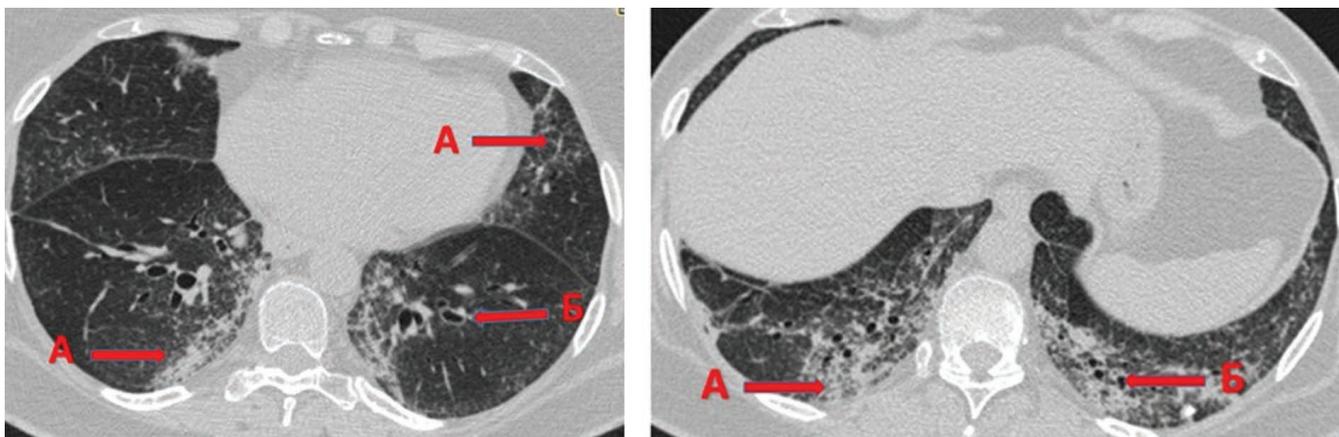
заболевания (ИВРЗ) была ассоциирована с лимфоцитарным бронхиолитом и ИЗЛ [28–30].

ИЗЛ при БШ возникает у 10–20% пациентов [25, 31, 32]. В ранних исследованиях поражение легких при БШ диагностировалось преимущественно на продвинутых и поздних стадиях [31, 33], однако в более поздних работах было продемонстрировано, что поражение легких может быть первым проявлением заболевания и предшествовать установлению диагноза БШ в 10–51% случаев [25, 31, 34–41]. Так, А. Manfredi и соавт. [34] обнаружили признаки ИЗЛ у 13 (16,8%) из 77 пациентов с впервые диагностированной БШ, а в другом проспективном исследовании, включившем 201 пациента с впервые установленным диагнозом БШ, ИЗЛ было выявлено у большинства – в 78,6% случаев [37]. Эти данные перекликаются и с результатами 10-летнего наблюдения за когортой из 412 пациентов с БШ: частота интерстициального пневмонита в подгруппе больных, получавших противоревматическую терапию, составила 50,2% против 78,7% среди не получавших таковую [3]. По-видимому, адекватная терапия может предупреждать и/или тормозить развитие ИЗЛ при БШ [3].

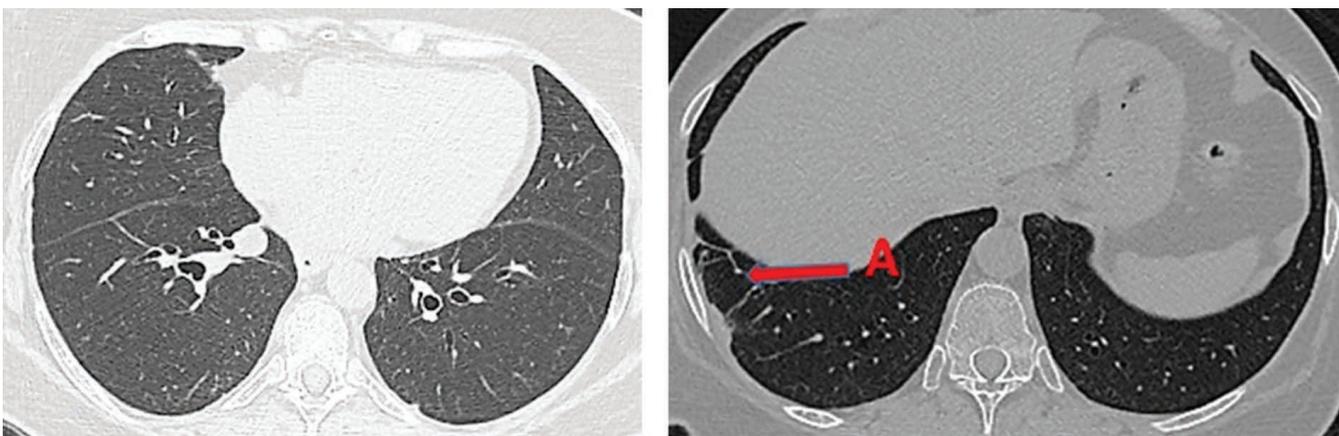
Данные публикаций, посвященных изучению предикторов развития ИЗЛ при БШ, противоречивы. Одни исследователи сообщают об ассоциации БШ-ИЗЛ с высокой иммунологической активностью (гипергаммаглобулинемией, наличием антител к Ro, гипокомплементемией, повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровня С-реактивного белка (СРБ), IgG, IgM, лактатдегидрогеназы (ЛДГ)), большей продолжительностью заболевания, тяжелыми железистыми и системными проявлениями [3, 33, 42–49]. Другие авторы ассоциации с серологическим статусом не обнаруживали, но отмечали связь ИЗЛ с наличием сухого кашля, более старшим возрастом, мужским полом, курением, потерей веса и более выраженной инфильтрацией малых слюнных желез [17, 34, 37, 50]. Американская коллегия ревматологов (ACR, American College of Rheumatology) не рекомендует оценивать серологические биомаркеры при скрининге поражения легких у пациентов с БШ [51]. По данным недавнего систематического обзора, включившего 6157 пациентов с БШ, ИЗЛ было выявлено у 13% из них и ассоциировалось с более старшим возрастом, мужским полом и повышением уровня СРБ, при этом связи с длительностью заболевания не отмечалось [52].

ИЗЛ при БШ ассоциируется с нарушением легочной функции и приводит к повышению смертности [3, 31, 32]. Клинические проявления ИЗЛ при БШ и идиопатической интерстициальной пневмонии (ИИП) идентичны [32]. Наиболее частыми симптомами ИЗЛ при БШ являются персистирующий непродуктивный сухой кашель и экспираторная одышка, при этом считается, что крепитирующие хрипы встречаются нечасто [32, 47, 53]. Важно, что 24–38% пациентов с БШ-ИЗЛ не предъявляют респираторных жалоб [35, 46]. По данным F. Rosa и соавт. [35], более чем у половины пациентов с БШ-ИЗЛ отмечался острый и подострый характер дебюта ИЗЛ, в 23,8% случаев течение ИЗЛ было бессимптомным, и у такого же количества пациентов оно имело прогрессирующий характер.

В большинстве случаев ИЗЛ при БШ бывает двусторонним [15]. Рентгенография органов грудной клетки обладает низкой чувствительностью в отношении диагностики как БШ-ИЗЛ, так и поражения дыхательных путей



**Рис. 1.** Паттерн НСИП у пациентки 72 лет с БШ. В паренхиме средних и нижних отделов обоих легких отмечаются участки выраженных ретикулярных изменений (А), бронхи расширены, стенки их несколько утолщены (Б). Примечание: в дебюте БШ пациентка получала метилпреднизолон по 4 мг/сут. и хлорбутин по 2 мг/сут., который был отменен в связи с лейкопенией, затем принимала только метипред в прежней дозе. Через 1 год выявлено поражение легких. Учитывая пожилой возраст и сопутствующую патологию, от повышения дозы глюкокортикоидов и назначения цитостатиков было решено воздержаться; инициирована терапия ритуксимабом (1000 мг внутривенно дважды с интервалом в 2 недели). Собственные данные



**Рис. 2.** Выраженная положительная динамика НСИП у пациентки 72 лет с БШ в виде регресса ретикулярных изменений. Через 3 месяца после введения ритуксимаба сохраняются единичные участки линейного фиброза (А). Собственные данные

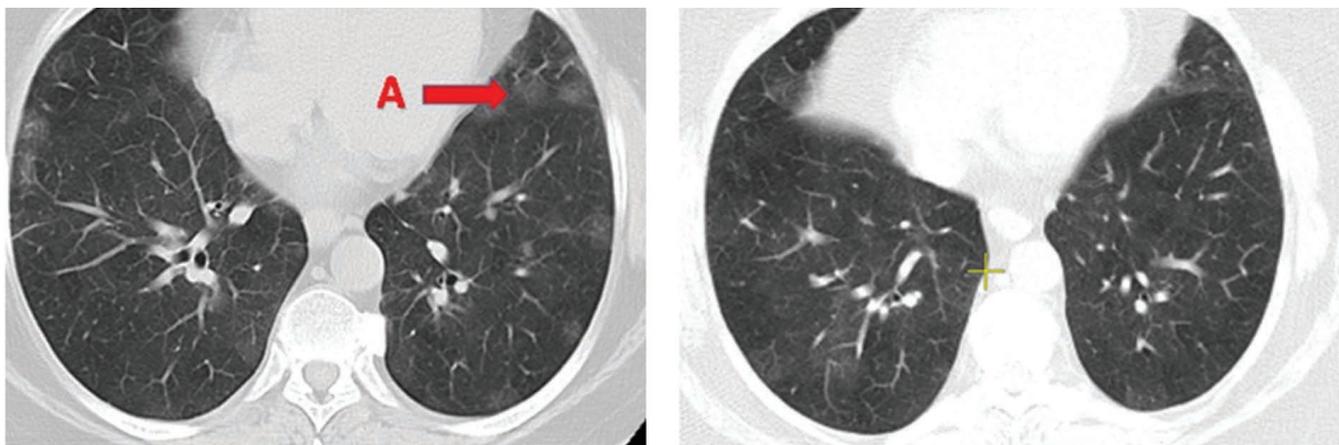
при БШ [8], ввиду чего диагностика этих состояний базируется на данных КТВР, оценки функции внешнего дыхания (ФВД), диффузионной способности легких (ДСЛ), а также на исследовании материала, полученного с помощью бронхоальвеолярного лаважа, биопсии легочной ткани и бронхов [8, 12, 32, 34, 37, 47, 48, 54]. При БШ-ИЗЛ по данным КТВР в легких описаны различные нарушения; наиболее часто встречаются очаги «матового стекла», ретикулярные изменения, очаги консолидации, «сотовое легкое», кистозная перестройка, узелки и бронхоэктазы, которые могут быть представлены в различных сочетаниях [8, 10, 11, 32, 55, 56]. По данным исследования ФВД при БШ-ИЗЛ выявляется рестриктивный паттерн вентиляционных нарушений со снижением ДСЛ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) при нормальном соотношении объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) и ФЖЕЛ [8, 11, 33].

Рентгенологическая и морфологическая характеристики БШ-ИЗЛ крайне гетерогенны [32]. Ранее считалось, что наиболее частым паттерном ИЗЛ при БШ является лимфоцитарная интерстициальная пневмония (ЛИП)

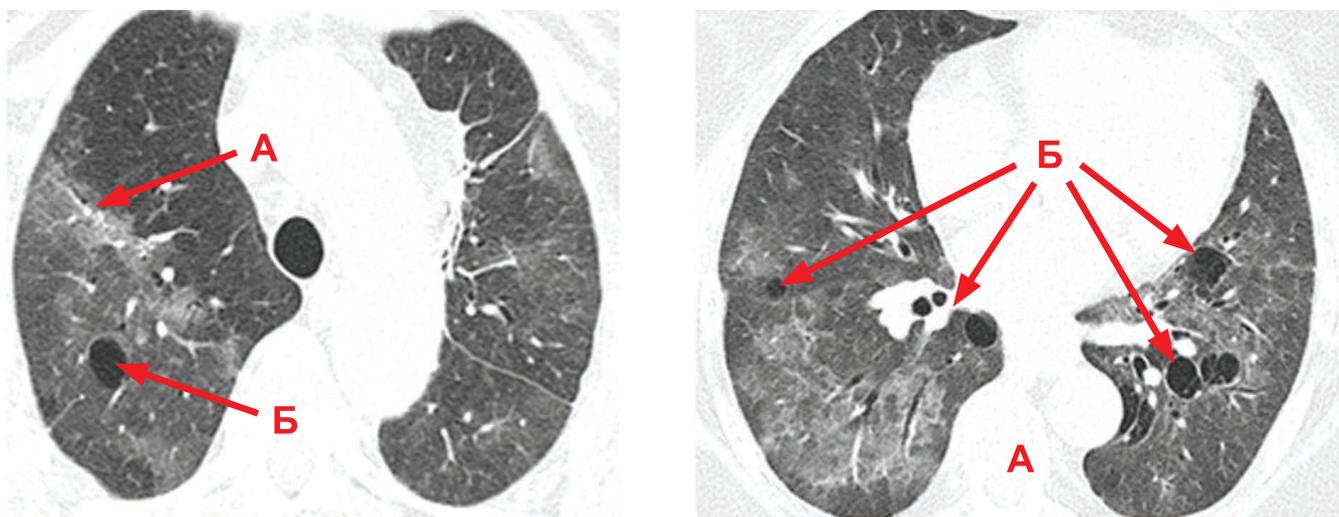
[57], однако, по данным более поздних исследований, неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП), и особенно ее фибротический вариант, встречается при БШ-ИЗЛ статистически значимо чаще (у 45–61% пациентов) [11, 58], чем другие варианты интерстициальных пневмонитов (рис. 1, 2). При этом прогнозировать исход при НСИП у пациентов с БШ крайне непросто, а 5-летняя выживаемость составляет 83% [11].

ЛИП встречается у 9,5–15% пациентов с БШ-ИЗЛ [58]. По данным КТВР наиболее частыми изменениями при ЛИП являются очаги «матового стекла», утолщение перибронховаскулярных перегородок, междолькового интерстиция, центрилобулярные и субплевральные узелки, которые у 68–82% пациентов трансформируются в кистозные изменения (рис. 3–5) [59–62].

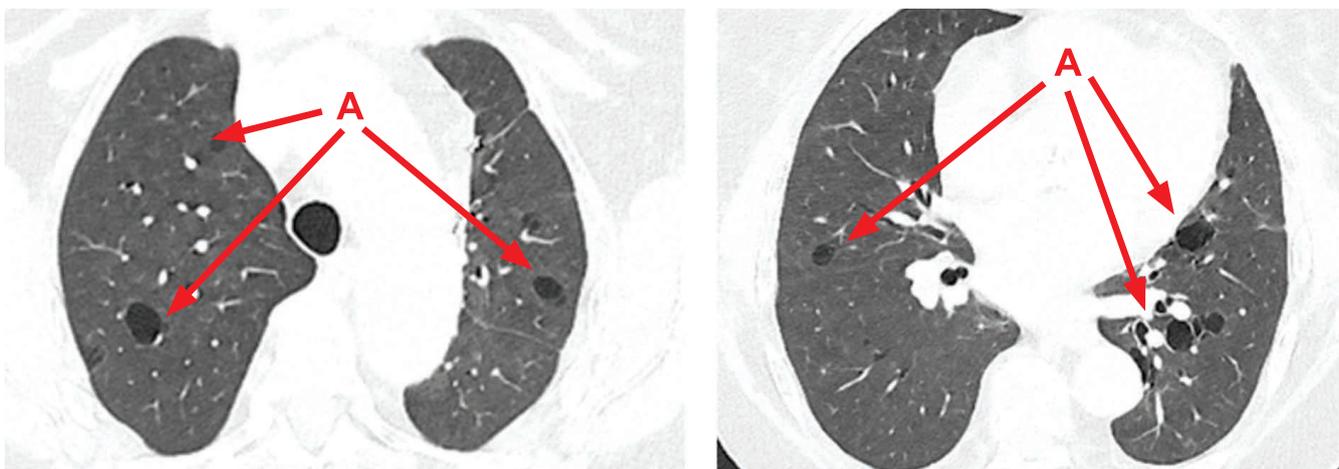
Воздушные кисты, выявляемые при ЛИП, также могут встречаться при легочном амилоидозе и лимфоме, особенно при сочетании с узелковым поражением (при амилоидозе узелки часто бывают кальцинированными), лимфаденопатией, плевритом, лихорадкой, потливостью и потерей веса (рис. 6) [10, 11, 47, 63, 64].



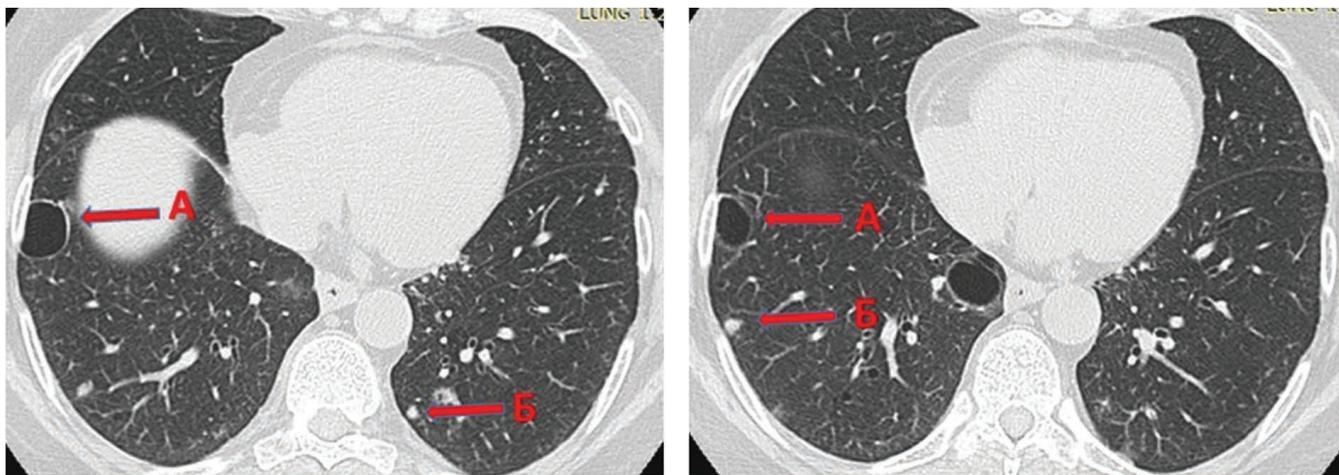
**Рис. 3.** Паттерн ЛИП ранней стадии при БШ. Диффузно-очаговое снижение пневматизации легочной паренхимы с образованием участков изменений по типу «матового стекла» (А), формированием мозаичного рисунка с равномерным распределением в легочной паренхиме (снимок слева). Уменьшение выраженности участков «матового стекла» через 6 месяцев на фоне терапии циклофосфамидом (снимок справа). Комментарий: диагноз ЛИП в данном случае подтвержден гистологически. Собственные данные



**Рис. 4.** Паттерн ЛИП у пациентки 67 лет с БШ. На всем протяжении легких отмечаются выраженные распространенные участки изменений по типу «матового стекла» (А), а также множественные кистозные изменения (Б). Примечание: в анамнезе у пациентки – неэффективность терапии низкими и средними дозами глюкокортикоидов и циклофосфамида, в связи с чем была инициирована терапия ритуксимабом. Собственные данные



**Рис. 5.** Паттерн ЛИП у пациентки 67 лет с БШ. Выраженная положительная динамика через 2 года. На фоне лечения ритуксимабом отмечается регресс участков изменений по типу «матового стекла», сохраняются распространенные кистозные изменения (А). Собственные данные



**Рис. 6.** Паттерн ЛИП у пациентки с БШ, осложненной развитием MALT-лимфомы. В паренхиме обоих легких видны центрилобулярные и парасептальные буллы (А) с наибольшим распространением по нижним долям, а также множественные солидные узелки диаметром до 10 мм (Б) с преимущественно периферическим расположением и апико-базальным градиентом. Собственные данные

**Таблица 2.** Дифференциальная диагностика узелково-кистозных изменений в легких при болезни Шёгрена

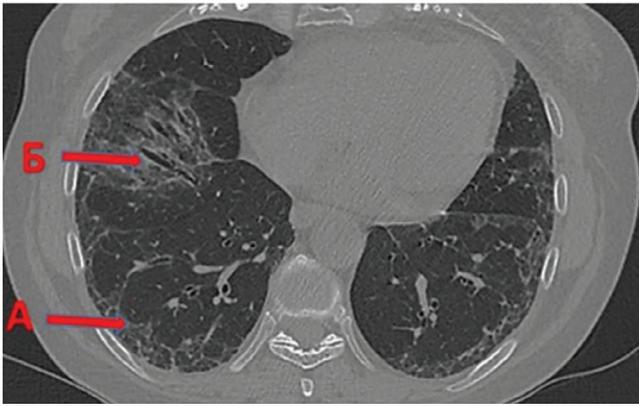
Заболевание	Клиническая картина
Лимфома легких	Очаги «матового стекла», узелково-кистозное поражение, очаги консолидации [32], нередко в сочетании с внутригрудной или генерализованной лимфаденопатией, плевритом, лихорадкой, потерей веса, увеличением слюнных желез, криоглобулинемией, снижением концентрации С3- и С4-компонентов комплемента [3], а также амилоидозом легких [63–67].
Амилоидоз легких	Множественное узелково-кистозное и очаговое поражение, часто с выраженной кальцификацией [32, 68], нередко сочетается с лимфомой легких [63–67]. Чаще встречаются локализованные формы AL-амилоидоза, чем системные [69].
Болезнь отложения легких цепей	Наиболее часто дебют – с прогрессирующего поражения почек [32, 70], вовлечение легких встречается редко [70–72] и проявляется диффузными или очаговыми узелково-кистозными изменениями с выраженной дыхательной недостаточностью [73], узелки также могут быть кальцинированными [74]. М-градиент в крови и моче может не обнаруживаться [70], диагностика основана на обнаружении свободных легких цепей (преимущественно к-цепей) в пораженных органах (отложения амилоида отсутствуют), сыворотке крови и моче [32, 70]. Описаны случаи сочетания с БШ [74].
Лимфангиолейомиоматоз	Редкое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся инфильтрацией кровеносных и лимфатических сосудов легких гладкомышечными клетками, прогрессирующей диффузной мелкокистозной трансформацией легких с развитием тяжелой дыхательной недостаточности, пневмоторакса, хилоторакса и хилоасцита, сочетанием с ангиомиолипомами органов брюшной полости, нередко ассоциируется с туберозным склерозом [32, 75].
Легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса	Редкое заболевание, характеризующееся прогрессирующей пролиферацией клеток Лангерганса в легочной ткани с формированием мелкоочаговой диссеминации и прогрессирующей диффузной кистозной перестройки, преимущественно возникает у курильщиков [32, 75, 76].
Синдром Берта – Хогга – Дьюба	Редкое аутосомно-доминантное генетическое заболевание с развитием кистозного поражения легких, множественных фиброфолликулов кожи, а также повышенным риском раковых опухолей почки и толстого кишечника [77].

Установление диагноза ЛИП исключительно на основании оценки данных КТВР не рекомендуется [15, 32], а ЛПЗ с поражением легких при БШ могут имитировать практически любые КТВР-паттерны, характерные для ИЗЛ [32]. Поэтому в подозрительных случаях для исключения ЛПЗ целесообразно выполнение биопсии легких с последующими гистологическим (с окраской Конго красным) и иммуногистохимическим исследованием (в том числе на наличие свободных легких цепей при обнаружении отложений амилоида) и исследованием ткани легкого на В-клеточную клональность [10, 65, 66]. Имеются данные о том, что в ряде случаев БШ-ИЗЛ, которые рассматривались как ЛИП, на самом деле изначально являлись лимфомой легких [11, 61, 67]. При этом диффузное распространение узелково-кистозных изменений в легких для ЛИП не характерно: в таких случаях, помимо лимфомы и амилоидоза, также необходимо исключение других более редких состояний (табл. 2).

Кроме того, появление множественных узелково-кистозных изменений в легких у пациентов с БШ непременно

должно вызывать подозрение на метастазирование раковых опухолей, а также присоединение микобактериальной или грибковой инфекции (в частности, пневмоцистной инфекции и кокцидиоидомикоза), в особенности в тех случаях, когда пациент получает иммуносупрессивную терапию [64, 69, 75].

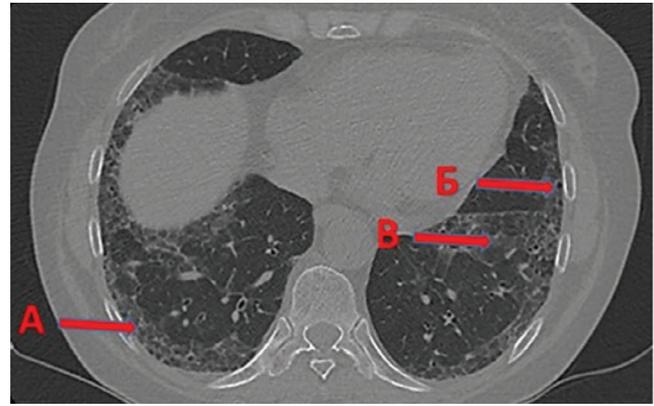
ЛИП считается обратимым процессом, который характеризуется положительным клиническим ответом на иммуносупрессивную терапию, однако также может сопровождаться прогрессированием и трансформацией в лимфому [57, 60, 78–81]. Считается, что легочный амилоидоз и лимфома могут встречаться у 10% пациентов с БШ-ИЗЛ [3, 47] и могут быть представлены у одного пациента одновременно [64, 82–84]. При других ИВРЗ изолированный легочный амилоидоз встречается крайне редко, поэтому рекомендуется исключение БШ у всех пациентов с криптогенным легочным амилоидозом [25]. Легочный амилоидоз при БШ чаще всего характеризуется отложением амилоида AL-типа, реже – AA-типа, носит локальный характер и редко



**Рис. 7.** Паттерн ОИП у пациентки с БШ. Участки периферически расположенных ретикулярных изменений (А) с апико-базальным градиентом, деформацией легочного рисунка и формированием тракционных бронхоэктазов (Б). Собственные данные

сопровождается системным вовлечением, парапротеинемией, повышением содержания свободных легких цепей в крови и белка Бенс-Джонса в моче, а также, в отличие от системного амилоидоза, характеризуется благоприятным прогнозом [64, 85]. Специфической терапии легочного амилоидоза не разработано, рассматривается возможность выжидательной тактики в бессимптомных случаях при отсутствии сочетания с лимфомой, при наличии же дыхательной недостаточности в единичных наблюдениях был продемонстрирован позитивный клинический эффект от терапии глюкокортикоидами (ГК) [10, 64]. При подтверждении диагноза легочной лимфомы (в большинстве случаев при БШ выявляются В-клеточные неходжкинские лимфомы MALT-типа, хронический лимфолейкоз, трансформированные из MALT-лимфом или возникшие de novo диффузные В-крупноклеточные лимфомы) проводится специфическая полихимиотерапия [21, 86–89].

Паттерн обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) встречается у 16–33% пациентов с БШ-ИЗЛ [58] (рис. 7, 8). Считается, что прогноз при данном типе поражения легких хуже, чем при НСИП: ОИП не всегда отвечает на иммуносупрессивную терапию, а ее течение может быть необратимым [10, 47, 49]. Однако по данным других исследований, смертность пациентов с БШ-ИЗЛ при НСИП и ОИП не различается [38, 47]. При этом прогноз при ОИП, ассоциированной с БШ, лучше, чем при идиопатическом легочном фиброзе [90].



**Рис. 8.** Паттерн ОИП у пациентки с БШ. Участки периферически расположенных ретикулярных изменений (А) с апико-базальным градиентом, мелкокистозная трансформация по типу «сотового легкого» (Б), в базальных отделах отмечаются участки изменений по типу «матового стекла» (В). Комментарий: у пациентки в анамнезе – недостаточная эффективность терапии гидроксихлорохином, метотрексатом, циклофосфамидом, микофенолата мофетилем; в настоящее время инициирована комбинированная терапия ритуксимабом и нинтеданибом. Собственные данные

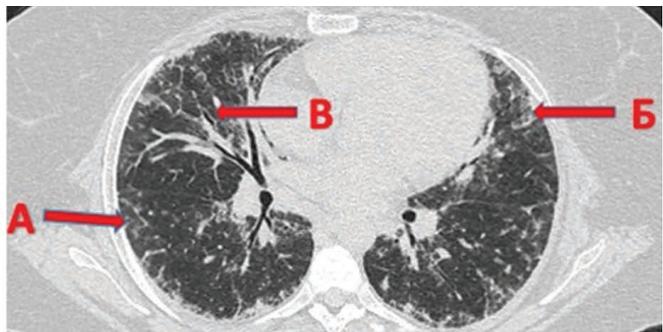
Паттерн организующейся пневмонии (ОП) встречается у 7–11% пациентов с БШ-ИЗЛ и, в отличие от ОИП, характеризуется удовлетворительным ответом на иммуносупрессивную терапию [11, 91, 92]. При этом до 40% пациентов могут демонстрировать комбинацию различных паттернов поражения легких (рис. 9–12) [37, 48], а у части больных предполагаемые по данным КТВР паттерны и итоговые данные морфологического исследования различаются [11].

Обнаружение признаков гранулематозного процесса в легочной ткани у пациентов с БШ является показанием для исключения сопутствующего инфекционного процесса (в особенности при проведении иммуносупрессивной терапии), саркоидоза, гранулематоза с полиангиитом [32, 43] или онкогематологических заболеваний (солидные опухоли или лимфомы) [93, 94].

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) при БШ встречается крайне редко (<1%) [95], при этом в случае возникновения она негативно влияет на выживаемость больных [3, 96–98]. В недавнем многоцентровом когортном исследовании [98], в которое было включено 103 пациента с БШ и ЛАГ, подтвержденной по данным



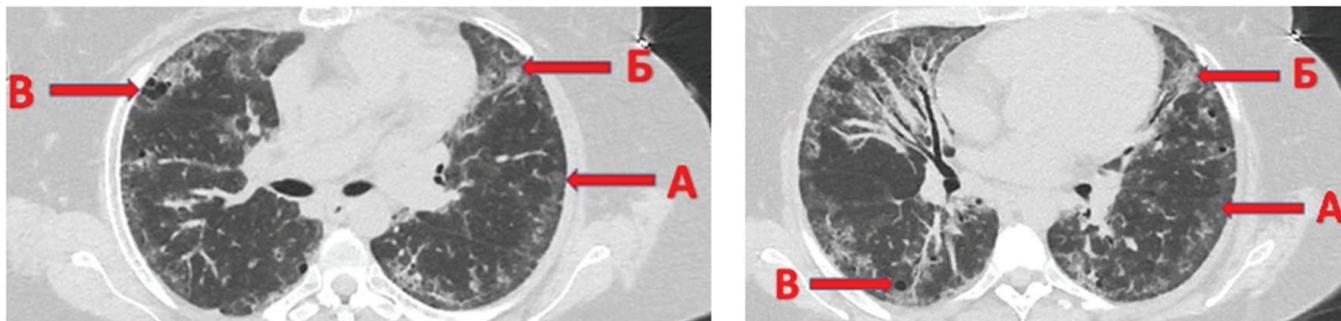
**Рис. 9.** Поражение легких у пациентки 37 лет с БШ. На фоне участков пониженной пневматизации по типу «матового стекла» (А) на всем протяжении обоих легких видны выраженные ретикулярные изменения (Б), что преимущественно соответствует паттерну фибротической НСИП. Также отмечается утолщение стенок бронхов (В), что может свидетельствовать о сопутствующем бронхиолите. Собственные данные



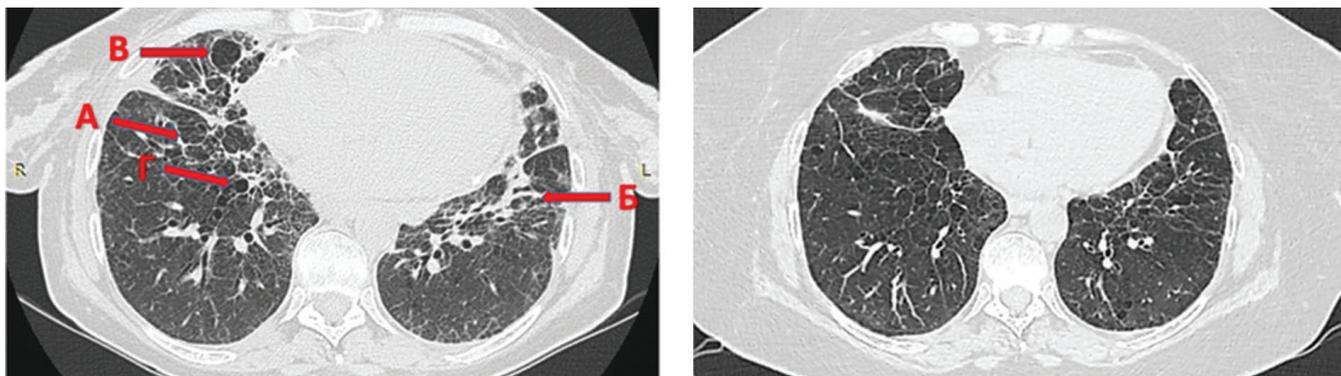
катеризации правых отделов сердца, позитивность по антителам к La/SS-B и рибонуклеопротеину (анти-U1РНП), а также ранний возраст начала БШ ассоциировались с развитием ЛАГ.

У пациентов с БШ описаны редко встречающиеся нейромышечные заболевания, ассоциированные с респираторной недостаточностью, такие как синдром слабости диафрагмы (в зарубежной литературе – «shrinking

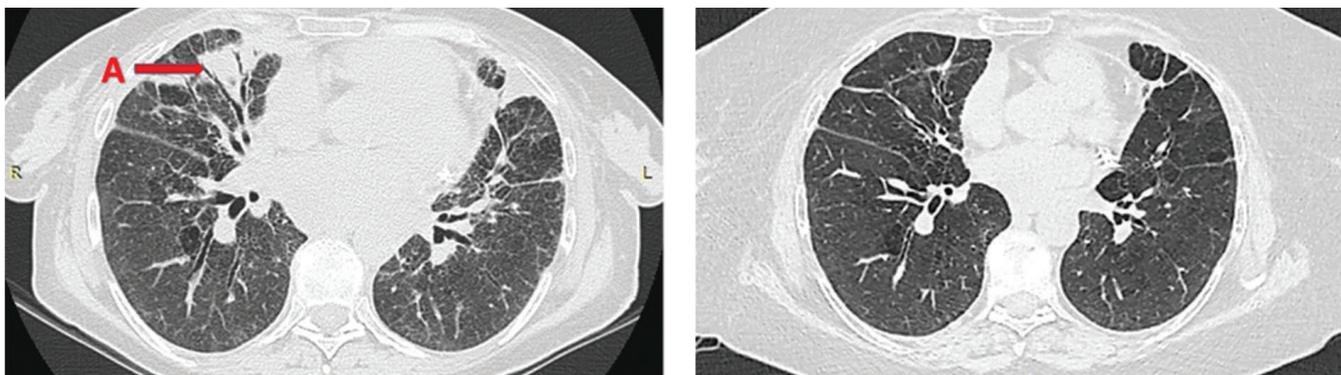
lung syndrome») и слабость дыхательных мышц, связанная с гипокалиемическим периодическим параличом. Синдром слабости диафрагмы описан у пациентов с системной красной волчанкой, БШ, идиопатическими воспалительными миопатиями, смешанным заболеванием соединительной ткани. Он характеризуется одышкой, болью в грудной клетке, предположительно связан с нарушением иннервации диафрагмы, проявляющимся



**Рис. 10.** Динамика поражения легких у пациентки 37 лет с БШ на фоне лечения средневисокими дозами ГК в течение 1 года. Через 1 год наблюдения отмечается сохранение очагов матового стекла (А) и ретикулярных изменений (Б), однако появляются разнокалиберные кисты в паренхиме обоих легких (В), что соответствует паттерну ЛИП. Собственные данные



**Рис. 11.** Поражение легких у пациентки 51 года с БШ, осложненной развитием лимфомы маргинальной зоны лимфоузлов с экстраанодальным поражением слюнных желез и легких. До лечения (снимок слева) – выраженные ретикулярные изменения обоих легких (А) с апикобазальным градиентом и массивным фиброзным компонентом (Б), немногочисленные разнокалиберные буллы обоих легких (В), отмечается нарушение легочной архитектоники, утолщение стенок бронхов и тракционные бронхоэктазы (Г), картина в большей степени соответствует паттерну ОИП. Через 2 года полихимиотерапии (снимок справа) по схеме «RCVP» (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) отмечается значимое уменьшение выраженности фиброзных изменений. Собственные данные



**Рис. 12.** Поражение легких у пациентки 51 года с БШ, осложненной развитием лимфомы маргинальной зоны лимфоузлов с экстраанодальным поражением слюнных желез и легких (другой срез). До лечения (снимок слева) – участки инфильтрации легочной паренхимы в язычковых сегментах обоих легких с симптомом воздушной бронхографии (А), картина соответствует паттерну ОП. Через 2 года полихимиотерапии (снимок справа) по схеме «RCVP» (ритуксимаб, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) отмечается исчезновение участков инфильтрации легочной паренхимы. Собственные данные

ее высоким стоянием с двух сторон. Это приводит к компрессии базальных отделов легких (рентгенологически может выглядеть как уплотнение паренхимы или дисковидные ателектазы, что в некоторых случаях ошибочно трактуется как ИЗЛ в базальных отделах), а также к уменьшению объема легких с развитием дыхательной недостаточности и рестриктивных изменений по данным исследования ФВД [99–101]. При такой патологии описан позитивный клинический ответ на ГК в дозе 0,5–1 мг/кг/сут., а также на ритуксимаб (РТМ) в сочетании с циклофосфамидом (ЦФ) в резистентных к ГК случаях [99]. Гипокалиемический периодический паралич у пациентов с БШ наиболее часто возникает в результате дистального почечного ацидоза при поражении почечных канальцев, обусловленном стойкой гипергаммаглобулинемией [102–104].

ИЗЛ при БШ ассоциировано со смертностью пациентов с отношением шансов 2,3–3,2 и включено в европейские индексы как активности, так и повреждения БШ [105, 106]. 5-летняя выживаемость при БШ-ИЗЛ, по данным большинства работ, колеблется между 83 и 89% [11, 45], однако в исследовании клиники Мейо, в котором медиана наблюдения пациентов с БШ-ИЗЛ составила 3 года, умерли 39% из них [47]. Прогрессирование ИЗЛ при БШ, как и при системной склеродермии, определяется как снижение ФЖЕЛ на 10% и ДСЛ на 15% за последние 6–12 месяцев [32, 107]. В настоящее время невозможно прогнозировать, в каких случаях БШ-ИЗЛ будет иметь прогрессирующий характер, а в каких – стабильный [32, 51]. Т. Zhang и соавт. [49] оценивали течение БШ-ИЗЛ у 49 пациентов. В этой группе прогрессирование по данным исследования ФВД было выявлено в 20,4% случаев и сочеталось с повышением СОЭ и паттерном ОИП. При этом ИЗЛ при БШ протекает в более легкой форме, чем ИИП [15]. Факторами риска, ассоциированными с повышением смертности пациентов с БШ-ИЗЛ, являются снижение ФЖЕЛ ниже 60%, большое количество ретикулярных изменений по данным КТВР, а также лимфобластных очагов по данным биопсии, тогда как при отсутствии сотового легкого отмечалась лучшая выживаемость больных [11, 38, 54]. В исследовании L. Shi и соавт. [108] ангиопэтин-подобный белок 2 (Angptl2) был ассоциирован с наличием и коррелировал с активностью ИЗЛ у пациентов с БШ. Повышение сывороточного уровня KL-6 (гликопротеин, секретируемый альвеолярными пневмоцитами и эпителиальными клетками бронхов, используется как сывороточный биомаркер тяжести различных интерстициальных пневмонитов) ассоциировалось с ухудшением прогноза при БШ-ИЗЛ [109].

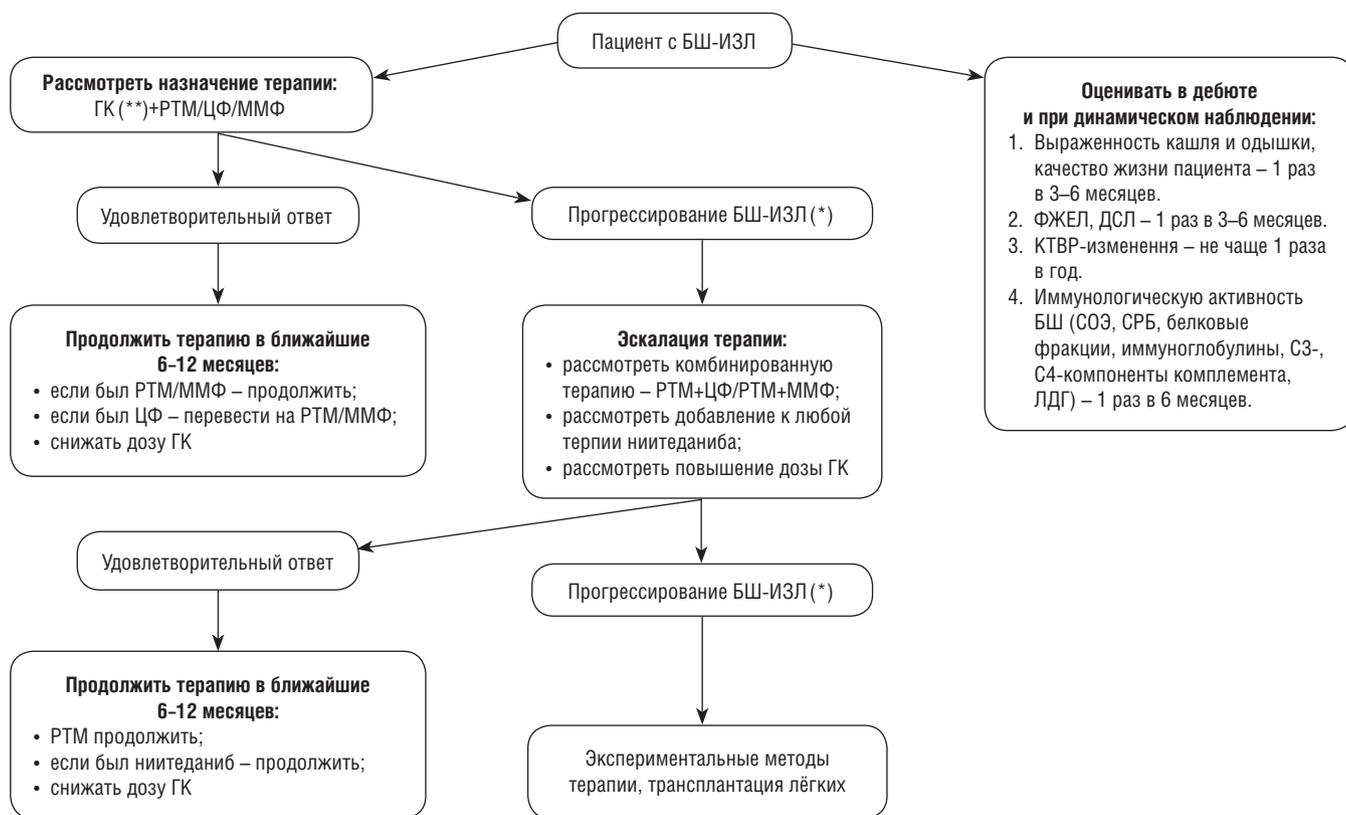
В опубликованных в 2020 г. рекомендациях Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) по лечению БШ при внежелезистых проявлениях заболевания в качестве препаратов первой линии при средней и высокой активности рекомендуется использовать ГК в дозе 0,5–1 мг/кг/сут., в качестве препаратов второй линии – пероральные иммуносупрессивные средства, а внутривенные инфузии циклофосфамида (ЦФ) и анти-В-клеточные препараты – только в качестве терапии спасения [110]. При этом авторы отмечают, что контролируемых исследований и прямого сравнения эффективности иммунодепрессантов не существует, и отсутствие соответствующей информации не позволяет разработать

дифференцированный подход к терапии органических повреждений при БШ (в т. ч. поражения легких). Рекомендации экспертов по лечению БШ-ИЗЛ базируются в основном на данных клинических наблюдений и экстраполяции данных исследований, посвященных эффективности иммуносупрессивной терапии ИЗЛ при различных ИВРЗ, в которые включалось лишь незначительное число пациентов с БШ [47, 80, 111–114]. У бессимптомных пациентов с легким или не прогрессирующим ИЗЛ, не имеющих значимых отклонений функциональных легочных тестов, возможно рассмотрение выжидательной тактики [32]. У пациентов с тяжелым поражением легких или прогрессирующим фенотипом в большинстве случаев на начальном этапе назначаются ГК [32], при этом оптимальные дозы, продолжительность лечения и темпы снижения дозировок пока не установлены [115]. Чаще всего эмпирические схемы терапии включают использование ГК в средних и высоких дозах (0,5–1 мг/кг/сут. в зависимости от тяжести состояния с постепенным снижением дозы до поддерживающей в течение нескольких месяцев) в сочетании с иммуносупрессивными препаратами (азатиоприн (АЗА), микофенолата мифетил (ММФ), ЦФ) [35, 91]. Однако убедительной доказательной базы эффективности данных методов терапии не существует [110], и отмечается, что подобные схемы терапии были неэффективны у 27–39 % пациентов, которые умерли от прогрессирования БШ-ИЗЛ [11, 47]. Отмечают, что иммуносупрессивная терапия при БШ-ИЗЛ обладает более высокой эффективностью в отношении ОП, НСИП и ЛИП, нежели ОИП, что подчеркивает необходимость раннего лечения альвеолита до формирования необратимого повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны [35, 116]. Предполагается, что использование цитостатических препаратов позволяет снизить кумулятивную дозу ГК и повысить эффективность терапии [80, 114, 117]. В ретроспективном исследовании, посвященном оценке эффективности ЦФ у 14 пациентов с БШ-ИЗЛ, клиническое улучшение и положительная динамика по данным КТВР отмечено в 71,4% случаев; период наблюдения составил чуть более 3 лет [35]. Еще в одном исследовании у 11 пациентов с БШ-ИЗЛ, получающих АЗА в течение 6 месяцев, наблюдалось статистически значимое нарастание ФЖЕЛ [80]. В многоцентровом ретроспективном исследовании у 3 из 4 пациентов со стероидорезистентным БШ-ИЗЛ, получающих АЗА, уменьшился объем поражения легких [35]. В ретроспективном когортном исследовании у 14 пациентов с БШ-ИЗЛ оценивалась эффективность терапии ММФ и АЗА (по 7 больных), было отмечено статистически значимое улучшение показателей ФВД в группе ММФ, а также статистически незначимая тенденция к их улучшению в группе АЗА [118]. Также следует отметить, что в данной работе ответ на терапию при НСИП и ОИП не различался. В исследовании, посвященном оценке эффективности ММФ у 125 пациентов с ИВРЗ-ИЗЛ (в данной группе было 5 больных БШ), данная терапия ассоциировалась со стабилизацией или улучшением легочной функции [114]. Эффективность РТМ при БШ с поражением легких была продемонстрирована у 7 из 9 пациентов по данным французского регистра [119] и у 10 пациентов по данным ретроспективного когортного исследования М.Н. Chen и соавт. [120]. Известно, что терапия РТМ характеризуется лучшей переносимостью, чем лечение

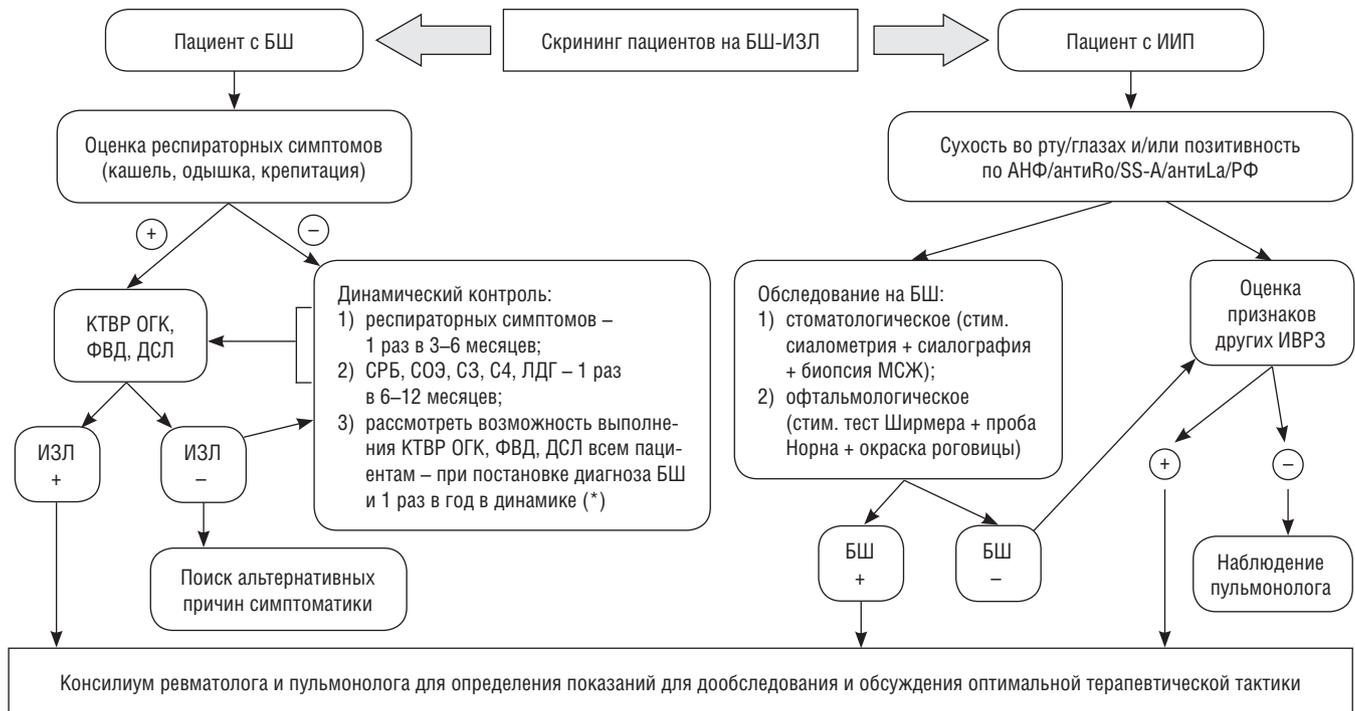
средними и высокими дозами ГК и цитостатиками. Однако в недавнем рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с БШ, имеющих поражение респираторного тракта и получающих РТМ, была выявлена статистически значимо более высокая частота инфекций дыхательных путей в сравнении с группой плацебо [121]. Некоторые эксперты считают РТМ универсальным препаратом для контроля БШ-ИЗЛ независимо от паттерна поражения [53]. Противовирусный препарат нинтеданиб продемонстрировал свою эффективность в стабилизации легочной функции при прогрессирующем фенотипе ИВРЗ-ИЗЛ и был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA, Food and Drug Administration) для лечения этой группы пациентов [122, 123]. Хотя пациенты с БШ не были включены в исследование INBUILD, результаты которого послужили основанием для включения нинтеданиба в протоколы лечения ИВРЗ-ИЗЛ, предполагается, что успех данного исследования можно экстраполировать на пациентов с БШ-ИЗЛ, учитывая общность патологических механизмов ИЗЛ при различных ИВРЗ [123]. У. Еномото и соавт. [124] привели описание двух клинических случаев успешного использования другого противовирусного препарата пирфенидона при БШ-ИЗЛ. Считается, что неуточненное

соотношение воспалительных и фиброзных процессов при БШ-ИЗЛ является основанием для назначения комбинированной терапии антифиброзными и иммуносупрессивными препаратами [125]. С учетом опыта экспертов по диагностике и лечению БШ, а также литературных данных [35, 53, 114, 118–120, 123–125] мы предлагаем алгоритм ведения пациентов с БШ-ИЗЛ (рис. 13).

Скрининг на предмет развития поражения легких должен осуществляться у всех пациентов с БШ [35] с целью инициации патогенетической терапии ИЗЛ на ранних стадиях. Он обязательно должен включать оценку выраженности таких симптомов, как кашель, одышка, крепитация, а также оценку активности заболевания, включая определение СОЭ, сывороточного уровня СРБ, С3- и С4-компонентов комплемента, ЛДГ как при постановке диагноза БШ, так и при динамическом наблюдении. Также, учитывая данные о развитии продвинутого и тяжелого ИЗЛ у бессимптомных пациентов с БШ [126], по-видимому, целесообразно выполнение КТВР органов грудной клетки и исследования ФВД с оценкой DLCO всем пациентам при постановке диагноза БШ и в ходе динамического наблюдения [127]. Важнейшей проблемой также является диагностика БШ у пациентов с идиопатическим ИЗЛ. Скрининг, основанный на определении антител к Ro и La, вероятно, является



**Рис. 13.** Алгоритм лечения и динамического наблюдения пациентов с БШ-ИЗЛ: БШ – болезнь Шёгрена; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ГК – глюкокортикоиды; РТМ – ритуксимаб; ЦФ – циклофосфамид; ММФ – микофенолата мофетил; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ДСЛ – диффузионная способность легких; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; \* – в случае прогрессирования БШ-ИЗЛ (в особенности на фоне противоревматической терапии) рекомендуется провести междисциплинарный консилиум с участием ревматолога и пульмонолога, чтобы определить показания для дообследования (в первую очередь, для биопсии легочной ткани с целью исключения лимфомы, амилоидоза и других альтернативных диагнозов) и обсудить оптимальную терапевтическую тактику; \*\* – ГК рекомендуется использовать в низких и средних дозах (в зависимости от тяжести состояния пациента и сопутствующей патологии), при этом монотерапия ГК не рекомендуется, возможно использование пульс-терапии ГК при тяжелом течении ИЗЛ



**Рис. 14.** Алгоритм скрининга пациентов на БШ-ИЗЛ: БШ – болезнь Шёгрена; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония; АНФ – антинуклеарный фактор; РФ – ревматоидный фактор; КТВР ОГК – компьютерная томография высокого разрешения органов грудной клетки; ФВД – функция внешнего дыхания; ДСЛ – диффузионная способность легких; СРБ – С-реактивный белок; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; МСЖ – малые слюнные железы; ИВРЗ – иммуновоспалительные ревматические заболевания; \* – пункт внесен с учетом данных о развитии ИЗЛ у бессимптомных пациентов с БШ [35, 46], однако носит рекомендательный характер, учитывая высокую стоимость предложенных диагностических процедур

недостаточным, поскольку до трети случаев БШ могут быть не распознаны ввиду серонегативности по данным аутоантителам [53]. Ранее частота БШ у пациентов с идиопатическим ИЗЛ оценивалась в 10% [31], однако в недавнем исследовании немецкой мультидисциплинарной команды ревматологов и пульмонологов она составила 29% [53], что предполагает гиподиагностику БШ в группе пациентов с ИИП и подчеркивает важность кооперации ревматологов и пульмонологов в диагностике БШ-ИЗЛ (рис. 14).

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vivino FB, Bunya VY, Massaro-Giordano G, Johr CR, Giattino SL, Schorpion A, et al. Sjogren's syndrome: An update on disease pathogenesis, clinical manifestations and treatment. *Clin Immunol*. 2019;203:81-121. doi: 10.1016/j.clim.2019.04.009
2. Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994;72(2):162-165. doi: 10.1006/clin.1994.1123
3. Сафонова ТН, Васильев ВИ, Лихванцева ВГ. Синдром Шегрена: Руководство для врачей. М.:Издательство Московского государственного университета;2013. [Safonova TN, Vasiliev VI, Likhvantseva VG. Sjögren's syndrome: A guide for physicians. Moscow:Izdatel'stvo Moskovskogo gosudarstvennogo universiteta;2013 (In Russ.).]
4. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjogren's syndrome. A clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. *Medicine (Baltimore)*. 1965;44:187-231.
5. Свободина ОН, Гуревич ЛА, Васильев ВИ. Клинико-рентгенологическая и дифференциальная диагностика легочных изменений при болезни Шёгрена. *Сборник резюме 2-го Всесоюзного*

- конгресса по болезням органов дыхания в Челябинске. М.;1991:175. [Svobodina ON, Gurevich LA, Vasiliev VI. Clinical, X-ray and differential diagnosis of pulmonary changes in Sjögren's disease. *Sbornik rezjume 2-go Vsesoyuznogo kongressa po boleznyam organov dykhanija v Chelyabinske*. Moscow;1991:175 (In Russ.).]
6. Свободина ОН, Гуревич ЛА, Васильев ВИ. Клинико-рентгенологическая диагностика поражения органов дыхания при болезни Шёгрена. *Тезисы докладов IV Всесоюзного съезда ревматологов*. Минск;1991:25. [Svobodina ON, Gurevich LA, Vasiliev VI. Clinical and radiological diagnosis of respiratory lesions in Sjögren's disease. *Tezisy dokladov IV Vsesoyuznogo sjezda revmatologov*. Minsk;1991:25 (In Russ.).]
7. Matsuyama N, Ashizawa K, Okimoto T, Kadota J, Amano H, Hayashi K. Pulmonary lesions associated with Sjögren's syndrome: Radiographic and CT findings. *Br J Radiol*. 2003;76(912):880-884. doi: 10.1259/bjr/18937619
8. Luppi F, Sebastiani M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, Manfredi A. Lung complications of Sjogren syndrome. *Eur Respir Rev*. 2020;29(157):200021. doi: 10.1183/16000617.0021-2020

9. Howling SJ, Hansell DM, Wells AU, Nicholson AG, Flint JD, Müller NL. Follicular bronchiolitis: Thin-section CT and histologic findings. *Radiology*. 1999;212(3):637-642. doi: 10.1148/radiology.212.3.r99se04637
10. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev*. 2016;25(140):110-123. doi: 10.1183/16000617.0011-2016
11. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: A clinical, radiologic, and pathologic study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(6):632-638. doi: 10.1164/rccm.200403-417OC
12. Shi JH, Liu HR, Xu WB, Feng RE, Zhang ZH, Tian XL, et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Respiration*. 2009;78(4):377-386. doi: 10.1159/000214841
13. Papadimitraki ED, Kyrmizakis DE, Kritikos I, Boumpas DT. Ear-nose-throat manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(4):485-494.
14. Papiris SA, Maniati M, Constantopoulos SH, Roussos C, Moutsopoulos HM, Skopouli FN. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome is mainly related to the small airway disease. *Ann Rheum Dis*. 1999;58(1):61-64. doi: 10.1136/ard.58.1.61
15. Natalini JG, Johr C, Kreider M. Pulmonary Involvement in Sjögren Syndrome. *Clin Chest Med*. 2019;40(3):531-544. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.002
16. Gupta S, Ferrada MA, Hasni SA. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: Underlying immunological mechanisms, clinical presentation, and management. *Front Immunol*. 2019;10:1327. doi: 10.3389/fimmu.2019.01327
17. Kakugawa T, Sakamoto N, Ishimoto H, Shimizu T, Nakamura H, Nawata A, et al. Lymphocytic focus score is positively related to airway and interstitial lung diseases in primary Sjögren's syndrome. *Respir Med*. 2018;137:95-102. doi: 10.1016/j.rmed.2018.02.023
18. Yachoui R, Leon C, Sitwala K, Kreidy M. Pulmonary MALT lymphoma in patients with Sjögren's Syndrome. *Clin Med Res*. 2017;15(1-2):6-12. doi: 10.3121/cmr.2017.1341
19. Wise LM, Arkfeld DG. A patient with primary Sjögren's syndrome, cystic lung disease, and MALT lymphoma treated successfully with rituximab: A case-based review. *Clin Rheumatol*. 2020;39(4):1357-1362. doi: 10.1007/s10067-019-04886-7
20. Васильев ВИ, Пробатова НА, Тупицын НН, Варламова ЕЮ, Логвиненко ОА, Ковригина АМ, и др. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена. *Онкогематология*. 2007;2(3):16-26. [Vasiljev VI, Probatova NA, Tupitsyn NN, Varlamova EYu, Logvinenko OA, Kovrigina AM, et al. Lymphoproliferative diseases in primary Sjögren's syndrome. *Oncohematology*. 2007;2(3):16-26 (In Russ.)].
21. Gorodetskiy VR, Probatova NA, Vasilyev VI. Characteristics of diffuse large B-cell lymphoma in patients with primary Sjögren's syndrome. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(4):540-548. doi: 10.1111/1756-185X.13800
22. Risselada AP, Kruize AA, Goldschmeding R, Lafeber FP, Bijlsma JW, van Roon JA. The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1537-1540. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204634
23. Carubbi F, Alunno A, Cipriani P, Bartoloni E, Baldini C, Quartuccio L, et al. A retrospective, multicenter study evaluating the prognostic value of minor salivary gland histology in a large cohort of patients with primary Sjögren's syndrome. *Lupus*. 2015;24(3):315-320. doi: 10.1177/0961203314554251
24. Quartuccio L, Baldini C, Priori R, Bartoloni E, Carubbi F, Alunno A, et al.; GRIS Group. Cryoglobulinemia in Sjögren syndrome: A disease subset that links higher systemic disease activity, autoimmunity, and local B cell proliferation in mucosa-associated lymphoid tissue. *J Rheumatol*. 2017;44(8):1179-1183. doi: 10.3899/jrheum.161465
25. Sambataro G, Ferro F, Orlandi M, Sambataro D, Torrisi SE, Quartuccio L, et al. Clinical, morphological features and prognostic factors associated with interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome: A systematic review from the Italian Society of Rheumatology. *Autoimmun Rev*. 2020;19(2):102447. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102447
26. Hida A, Imaizumi M, Sera N, Akahoshi M, Soda M, Maeda R, et al. Association of human T lymphotropic virus type I with Sjögren syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):2056-2057. doi: 10.1136/ard.2010.128736
27. Crocker TF, Brown L, Lam N, Wray F, Knapp P, Forster A. Information provision for stroke survivors and their carers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;11(11):CD001919. doi: 10.1002/14651858.CD001919.pub4
28. Yamashiro T, Kamiya H, Miyara T, Gibo S, Ogawa K, Akamine T, et al. CT scans of the chest in carriers of human T-cell lymphotropic virus type 1: Presence of interstitial pneumonia. *Acad Radiol*. 2012;19(8):952-957. doi: 10.1016/j.acra.2012.03.020
29. Okada F, Ando Y, Yoshitake S, Yotsumoto S, Matsumoto S, Wakisaka M, et al. Pulmonary CT findings in 320 carriers of human T-lymphotropic virus type 1. *Radiology*. 2006;240(2):559-564. doi: 10.1148/radiol.2402050886
30. Kadota J, Mukae H, Fujii T, Seki M, Tomono K, Kohno S. Clinical similarities and differences between human T-cell lymphotropic virus type 1-associated bronchiolitis and diffuse panbronchiolitis. *Chest*. 2004;125(4):1239-1247. doi: 10.1378/chest.125.4.1239
31. Nannini C, Jebakumar AJ, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Primary Sjögren's syndrome 1976-2005 and associated interstitial lung disease: A population-based study of incidence and mortality. *BMJ Open*. 2013;3(11):e003569. doi: 10.1136/bmjopen-2013-003569
32. Luppi F, Sebastiani M, Silva M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, et al. Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: A clinical review. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 126(4):291-300.
33. Kelly C, Gardiner P, Pal B, Griffiths I. Lung function in primary Sjögren's syndrome: A cross sectional and longitudinal study. *Thorax*. 1991;46(3):180-183. doi: 10.1136/thx.46.3.180
34. Manfredi A, Sebastiani M, Cerri S, Cassone G, Bellini P, Casa GD, et al. Prevalence and characterization of non-sicca onset primary Sjögren syndrome with interstitial lung involvement. *Clin Rheumatol*. 2017;36(6):1261-1268. doi: 10.1007/s10067-017-3601-1
35. Roca F, Dominique S, Schmidt J, Smail A, Duhaut P, Lévesque H, et al. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 2017;16(1):48-54. doi: 10.1016/j.autrev.2016.09.017
36. Ter Borg EJ, Kelder JC. Development of new extra-glandular manifestations or associated auto-immune diseases after establishing the diagnosis of primary Sjögren's syndrome: A long-term study of the Antonius Nieuwegein Sjögren (ANS) cohort. *Rheumatol Int*. 2017;37(7):1153-1158. doi: 10.1007/s00296-017-3715-4
37. Wang Y, Hou Z, Qiu M, Ye Q. Risk factors for primary Sjögren syndrome-associated interstitial lung disease. *J Thorac Dis*. 2018;10(4):2108-2117. doi: 10.21037/jtd.2018.03.120
38. Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E, Iwasawa T, Fukuda Y, Yanagawa N, et al. Prognostic factors in interstitial lung disease associated with primary Sjögren's syndrome: A retrospective analysis of 33 pathologically-proven cases. *PLoS One*. 2013;8(9):e73774. doi: 10.1371/journal.pone.0073774
39. Gao H, Zou YD, Zhang XW, He J, Zhang J, Sun Y, et al. Interstitial lung disease in non-sicca onset primary Sjögren's syndrome: A large-scale case-control study. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(7):1423-1429. doi: 10.1111/1756-185X.13334
40. Reina D, Roig Vilaseca D, Torrente-Segarra V, Cerdà D, Castellví I, Díaz Torné C, et al. Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease: A multicenter study. *Reumatol Clin*. 2016;12(4):201-205. doi: 10.1016/j.reuma.2015.09.003
41. Cain HC, Noble PW, Matthay RA. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Clin Chest Med*. 1998;19(4):687-viii. doi: 10.1016/s0272-5231(05)70110-6
42. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(4):270-280. doi: 10.1097/00005792-200207000-00003

43. Yazisiz V, Ozbudak IH, Nizam I, Erbasan F, Avci AB, Ozbudak O, et al. A case of primary Sjögren's syndrome with pulmonary-limited Wegener's granulomatosis. *Rheumatol Int.* 2010;30(9):1235-1238. doi: 10.1007/s00296-009-1045-x
44. Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(9):709-712. doi: 10.1136/ard.59.9.709
45. Gao H, Zhang XW, He J, Zhang J, An Y, Sun Y, et al. Prevalence, risk factors, and prognosis of interstitial lung disease in a large cohort of Chinese primary Sjögren syndrome patients: A case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(24):e11003. doi: 10.1097/MD.00000000000011003
46. Li X, Xu B, Ma Y, Li X, Cheng Q, Wang X, et al. Clinical and laboratory profiles of primary Sjögren's syndrome in a Chinese population: A retrospective analysis of 315 patients. *Int J Rheum Dis.* 2015;18(4):439-446. doi: 10.1111/1756-185X.12583
47. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest.* 2006;130(5):1489-1495. doi: 10.1378/chest.130.5.1489
48. Dong X, Zhou J, Guo X, Li Y, Xu Y, Fu Q, et al. A retrospective analysis of distinguishing features of chest HRCT and clinical manifestation in primary Sjögren's syndrome-related interstitial lung disease in a Chinese population. *Clin Rheumatol.* 2018;37(11):2981-2988. doi: 10.1007/s10067-018-4289-6
49. Zhang T, Yuan F, Xu L, Sun W, Liu L, Xue J. Characteristics of patients with primary Sjögren's syndrome associated interstitial lung disease and relevant features of disease progression. *Clin Rheumatol.* 2020;39(5):1561-1568. doi: 10.1007/s10067-019-04906-6
50. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al.; GEMESS Study Group. Primary Sjögren syndrome in Spain: Clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(4):210-219. doi: 10.1097/MD.0b013e318181e6af
51. Lee AS, Scofield RH, Hammit KM, Gupta N, Thomas DE, Moua T, et al.; Consensus Expert Panel (CEP) Members. Consensus guidelines for evaluation and management of pulmonary disease in Sjögren's. *Chest.* 2021;159(2):683-698. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.011
52. He C, Chen Z, Liu S, Chen H, Zhang F. Prevalence and risk factors of interstitial lung disease in patients with primary Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(8):1009-1018. doi: 10.1111/1756-185X.13881
53. Sogkas G, Hirsch S, Olsson KM, Hinrichs JB, Thiele T, Seeliger T, et al. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome – An under-diagnosed entity. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:332. doi: 10.3389/fmed.2020.00332
54. Chen MH, Chou HP, Lai CC, Chen YD, Chen MH, Lin HY, et al. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome: Correlation between high-resolution computed tomography score and mortality. *J Chin Med Assoc.* 2014;77(2):75-82. doi: 10.1016/j.jcma.2013.11.001
55. Lohrmann C, Uhl M, Warnatz K, Ghanem N, Kotter E, Schaefer O, et al. High-resolution CT imaging of the lung for patients with primary Sjögren's syndrome. *Eur J Radiol.* 2004;52(2):137-143. doi: 10.1016/j.ejrad.2004.01.006
56. Franquet T, Giménez A, Monill JM, Díaz C, Geli C. Primary Sjögren's syndrome and associated lung disease: CT findings in 50 patients. *Am J Roentgenol.* 1997;169(3):655-658. doi: 10.2214/ajr.169.3.9275871
57. Liebow AA, Carrington CB. Diffuse pulmonary lymphoreticular infiltrations associated with dysproteinemia. *Med Clin North Am.* 1973;57(3):809-843. doi: 10.1016/s0025-7125(16)32278-7
58. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, et al.; EULAR Sjögren Syndrome Task Force. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(12):2230-2238. doi: 10.1093/rheumatology/kev200
59. Honda O, Johkoh T, Ichikado K, Tomiyama N, Maeda M, Mihara N, et al. Differential diagnosis of lymphocytic interstitial pneumonia and malignant lymphoma on high-resolution CT. *Am J Roentgenol.* 1999;173(1):71-74. doi: 10.2214/ajr.173.1.10397102
60. Swigris JJ, Berry GJ, Raffin TA, Kuschner WG. Lymphoid interstitial pneumonia: A narrative review. *Chest.* 2002;122(6):2150-2164. doi: 10.1378/chest.122.6.2150
61. Johkoh T, Müller NL, Pickford HA, Hartman TE, Ichikado K, Akira M, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: Thin-section CT findings in 22 patients. *Radiology.* 1999;212(2):567-572. doi: 10.1148/radiology.212.2.r99au05567
62. Carignan S, Staples CA, Müller NL. Intrathoracic lymphoproliferative disorders in the immunocompromised patient: CT findings. *Radiology.* 1995;197(1):53-58. doi: 10.1148/radiology.197.1.7568853
63. Watanabe Y, Koyama S, Miwa C, Okuda S, Kanai Y, Tetsuka K, et al. Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in Sjögren's syndrome showing only the LIP pattern radiologically. *Intern Med.* 2012;51(5):491-495. doi: 10.2169/internalmedicine.51.6242
64. Rajagopala S, Singh N, Gupta K, Gupta D. Pulmonary amyloidosis in Sjögren's syndrome: A case report and systematic review of the literature. *Respirology.* 2010;15(5):860-866. doi: 10.1111/j.1440-1843.2010.01772.x
65. Jeong YJ, Lee KS, Chung MP, Han J, Chung MJ, Kim KI, et al. Amyloidosis and lymphoproliferative disease in Sjögren syndrome: Thin-section computed tomography findings and histopathologic comparisons. *J Comput Assist Tomogr.* 2004;28(6):776-781. doi: 10.1097/00004728-200411000-00008
66. Masaki Y, Sugai S. Lymphoproliferative disorders in Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2004;3(3):175-182. doi: 10.1016/S1568-9972(03)00102-2
67. Nicholson AG, Wotherspoon AC, Diss TC, Hansell DM, Du Bois R, Sheppard MN, et al. Reactive pulmonary lymphoid disorders. *Histopathology.* 1995;26(5):405-412. doi: 10.1111/j.1365-2559.1995.tb00247.x
68. Tirelli C, Zanframundo G, Valentini A, Bortolotto C, Dore R, Oggionni T, et al. CT-guided biopsy in the differential diagnosis of Sjögren syndrome associated cystic lung disease: A case of lung nodular AL-k amyloidosis. *Radiol Case Rep.* 2020;15(11):2331-2334. doi: 10.1016/j.radcr.2020.08.012
69. Heraganahally S, Digges M, Haygarth M, Liyanaarachchi K, Kalro A, Mehra S. Pulmonary AL-amyloidosis masquerading as lung malignancy in an Australian Indigenous patient with Sjögren's syndrome. *Respir Med Case Rep.* 2018;26:94-97. doi: 10.1016/j.rmcr.2018.11.015
70. Федоров АБ, Кучма ЮМ. Болезнь отложения легких цепей (болезнь Randall). *Клиническая онкогематология.* 2009;2(4):362-366. [Fedorov AB, Kouchma YuM. Light chain deposition disease (Randall disease). *Clinical Oncohematology.* 2009;2(4):362-366 (In Russ.)].
71. Kijner CH, Yousem SA. Systemic light chain deposition disease presenting as multiple pulmonary nodules. A case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 1988;12(5):405-413. doi: 10.1097/0000478-198805000-00009
72. Khoor A, Myers JL, Tazelaar HD, Kurtin PJ. Amyloid-like pulmonary nodules, including localized light-chain deposition: Clinicopathologic analysis of three cases. *Am J Clin Pathol.* 2004;121(2):200-204. doi: 10.1309/3GEC-PW24-02F6-V8EK
73. Colombat M, Stern M, Groussard O, Droz D, Brauner M, Valeyre D, et al. Pulmonary cystic disorder related to light chain deposition disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(7):777-780. doi: 10.1164/rccm.200510-1620OCR
74. Wei P, Tao R, Liu Y, Xie H, Jiang S, Yu D, et al. Pulmonary light chain deposition disease: A case series and literature review. *Ann Transl Med.* 2020;8(9):588. doi: 10.21037/atm-20-2708
75. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse cystic lung disease. Part I. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(12):1354-1366. doi: 10.1164/rccm.201411-2094CI

76. Степанян ИЭ. Легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса: факты и гипотезы. *Практическая пульмонология*. 2014;(1): 30-33. [Stepanyan IE. Pulmonary Langerhans-cell histiocytosis: Facts and hypotheses. *Practical Pulmonology*. 2014;(1):30-33 (In Russ.)].
77. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse cystic lung disease. Part II. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(1):17-29. doi: 10.1164/rccm.201411-2096CI
78. Seror R, Sordet C, Guillevin L, Hachulla E, Masson C, Ittah M, et al. Tolerance and efficacy of rituximab and changes in serum B cell biomarkers in patients with systemic complications of primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3):351-357. doi: 10.1136/ard.2006.057919
79. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al.; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):733-748. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST
80. Deheinzeln D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Saldiva PH, de Carvalho CR. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(3 Pt 1):794-799. doi: 10.1164/ajrccm.154.3.8810621
81. Cha SI, Fessler MB, Cool CD, Schwarz MI, Brown KK. Lymphoid interstitial pneumonia: Clinical features, associations and prognosis. *Eur Respir J*. 2006;28(2):364-369. doi: 10.1183/09031936.06.00076705
82. Lantuejoul S, Moulai N, Quetant S, Bricchon PY, Brambilla C, Brambilla E, et al. Unusual cystic presentation of pulmonary nodular amyloidosis associated with MALT-type lymphoma. *Eur Respir J*. 2007;30(3):589-592. doi: 10.1183/09031936.00136605
83. Lim JK, Lacy MQ, Kurtin PJ, Kyle RA, Gertz MA. Pulmonary marginal zone lymphoma of MALT type as a cause of localised pulmonary amyloidosis. *J Clin Pathol*. 2001;54(8):642-646. doi: 10.1136/jcp.54.8.642
84. Wieker K, Röcken C, Koenigsman M, Roessner A, Franke A. Pulmonary low-grade MALT-lymphoma associated with localized pulmonary amyloidosis. A case report. *Amyloid*. 2002;9(3):190-193. doi: 10.3109/13506120209114821
85. Ikeda SI, Hineno A, Yoshinaga T, Matsuo K, Suga T, Shiina T, et al. Sjögren syndrome-related plasma cell disorder and multifocal nodular AL amyloidosis: Clinical picture and pathological findings. *Amyloid*. 2019;26(4):225-233. doi: 10.1080/13506129.2019.1660636
86. Васильев ВИ, Логвиненко ОА, Пробатова НА, Пальшина СГ, Шорникова НС, Анянueva ЛПИ, и др. Роль биопсии околушной слюнной железы в ранней диагностике лимфом при болезни Шегрена. *Терапевтический архив*. 2009;(6):20-27. [Vasiliev VI, Logvinenko OA, Probatova NA, Palshina SG, Shornikova NS, Ananieva LP, et al. The relationship between Sjogren's syndrome, systemic sclerosis and lymphoproliferative diseases. *Terapevticheskii arkhiv*. 2009;(6):20-27 (In Russ.)].
87. Gorodetskiy VR, Probatova NA, Radenska-Lopovok SG, Ryzhikova NV, Sidorova YV, Sudarikov AB. Clonal relationship of marginal zone lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma in Sjogren's syndrome patients: Case series study and review of the literature. *Rheumatol Int*. 2020;40(3):499-506. doi: 10.1007/s00296-019-04470-x
88. Hansen LA, Prakash UB, Colby TV. Pulmonary lymphoma in Sjögren's syndrome. *Mayo Clin Proc*. 1989;64(8):920-931. doi: 10.1016/s0025-6196(12)61219-1
89. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: A cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(6):796-803. doi: 10.1136/ard.2005.041186
90. Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E, Iwasawa T, Okudela K, Yanagawa N, et al. Features of usual interstitial pneumonia in patients with primary Sjögren's syndrome compared with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2014;52(4): 227-235. doi: 10.1016/j.resinv.2014.02.003
91. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X, Tzioufas AG. Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(7): 399-411. doi: 10.1038/nrrheum.2012.53
92. Justet A, Ottaviani S, Dieudé P, Taillé C. Tocilizumab for refractory organising pneumonia associated with Sjögren's disease. *BMJ Case Rep*. 2015;2015:bcr2014209076. doi: 10.1136/bcr-2014-209076
93. Ankita G, Shashi D. Pulmonary lymphomatoid granulomatosis – A case report with review of literature. *Indian J Surg Oncol*. 2016;7(4):484-487. doi: 10.1007/s13193-016-0525-1
94. Weisbrot IM. Lymphomatoid granulomatosis of the lung, associated with a long history of benign lymphoepithelial lesions of the salivary glands and lymphoid interstitial pneumonitis. Report of a case. *Am J Clin Pathol*. 1976;66(5):792-801. doi: 10.1093/ajcp/66.5.792
95. Волков АВ. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(1):69-77. [Volkov AV. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):69-77 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-69-77
96. Launay D, Hachulla E, Hatron PY, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjögren syndrome: Report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2007;86(5):299-315. doi: 10.1097/MD.0b013e3181579781
97. Liu Z, Yang X, Tian Z, Qian J, Wang Q, Zhao J, et al. The prognosis of pulmonary arterial hypertension associated with primary Sjögren's syndrome: A cohort study. *Lupus*. 2018;27(7):1072-1080. doi: 10.1177/0961203318756287
98. Wang J, Li M, Wang Q, Zhang X, Qian J, Zhao J, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with primary Sjögren's syndrome: A multicentre cohort study from China. *Eur Respir J*. 2020;56(5):1902157. doi: 10.1183/13993003.02157-2019
99. Langenskiöld E, Bonetti A, Fitting JW, Heinzer R, Dudler J, Spertini F, et al. Shrinking lung syndrome successfully treated with rituximab and cyclophosphamide. *Respiration*. 2012;84(2):144-149. doi: 10.1159/000334947
100. Carmier D, Diot E, Diot P. Shrinking lung syndrome: recognition, pathophysiology and therapeutic strategy. *Expert Rev Respir Med*. 2011;5(1):33-39. doi: 10.1586/ers.10.84
101. Трофимов ЕА, Лейнман ЯА, Мазуров ВИ, Файзенберг РМ, Голимбиевская ТА. Особенности поражения легких у пациентов с системной красной волчанкой. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2014;6(1):20-29. [Trofimov EA, Leineman IA, Mazurov VI, Faizenberg RM, Golimbievskaya TA. Pulmonary manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2014;6(1):20-29 (In Russ.)].
102. Reddy KS, Jha V, Nada R, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, et al. Respiratory paralysis in Sjogren syndrome with normal renal function. *Natl Med J India*. 2003;16(5):253-234.
103. Ohtani H, Imai H, Kodama T, Hamai K, Komatsuda A, Wakui H, et al. Severe hypokalaemia and respiratory arrest due to renal tubular acidosis in a patient with Sjögren syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14(9):2201-2203. doi: 10.1093/ndt/14.9.2201
104. Poux JM, Peyronnet P, Le Meur Y, Favereau JP, Charnes JP, Leroux-Robert C. Hypokalemic quadriplegia and respiratory arrest revealing primary Sjögren's syndrome. *Clin Nephrol*. 1992;37(4):189-191.
105. Vitali C, Palombi G, Baldini C, Benucci M, Bombardieri S, Covelli M, et al. Sjögren's Syndrome Disease Damage Index and disease activity index: Scoring systems for the assessment of disease damage and disease activity in Sjögren's syndrome,

- derived from an analysis of a cohort of Italian patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2223-2231. doi: 10.1002/art.22658
106. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al.; EULAR Sjögren's Task Force. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: Development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1103-1109. doi: 10.1136/ard.2009.110619
  107. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1670-1678. doi: 10.1002/art.40130
  108. Shi L, Fu Q, Chen N, Liu R, Zheng Y. Angiopoietin-like protein 2 as a novel marker for patients with primary Sjögren's syndrome-related interstitial lung disease. *Clin Exp Med.* 2020;20(3):393-399. doi: 10.1007/s10238-020-00623-6
  109. Kamiya Y, Fujisawa T, Kono M, Nakamura H, Yokomura K, Koshimizu N, et al. Prognostic factors for primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung diseases. *Respir Med.* 2019;159:105811. doi: 10.1016/j.rmed.2019.105811
  110. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al.; EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):3-18. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216114
  111. Oldham JM, Lee C, Valenzi E, Witt LJ, Adegunsoye A, Hsu S, et al. Azathioprine response in patients with fibrotic connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Respir Med.* 2016;121:117-122. doi: 10.1016/j.rmed.2016.11.007
  112. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NS, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1(1):CD010908. doi: 10.1002/14651858.CD010908.pub2
  113. Zhang L, Mo H, Zhu M, Wang L. Effect of cyclophosphamide on cytokines in patients with primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease in South China. *Rheumatol Int.* 2013;33(6):1403-1407. doi: 10.1007/s00296-012-2561-7
  114. Fischer A, Brown KK, Du Bois RM, Frankel SK, Cosgrove GP, Fernandez-Perez ER, et al. Mycophenolate mofetil improves lung function in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 2013;40(5):640-646. doi: 10.3899/jrheum.121043
  115. Koo SM, Kim SY, Choi SM, Lee HK; Korean Interstitial Lung Diseases Study Group. Korean guidelines for diagnosis and management of interstitial lung diseases: Part 5. Connective tissue disease associated interstitial lung disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2019;82(4):285-297. doi: 10.4046/trd.2019.0009
  116. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, King TE Jr, Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2012;366(21):1968-1977. doi: 10.1056/NEJMoa1113354
  117. Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(8):456-471. doi: 10.1038/nrrheum.2016.100
  118. Amlani B, Elsayed G, Barvalia U, Kanne JP, Meyer KC, Sandbo N, et al. Treatment of primary Sjögren's syndrome-related interstitial lung disease: A retrospective cohort study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2020;37(2):136-147. doi: 10.36141/svldd.v37i2.8461
  119. Gottenberg JE, Cinquetti G, Larroche C, Combe B, Hachulla E, Meyer O, et al.; Club Rhumatismes et Inflammations and the French Society of Rheumatology. Efficacy of rituximab in systemic manifestations of primary Sjögren's syndrome: Results in 78 patients of the AutoImmune and Rituximab registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1026-1031. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202293
  120. Chen MH, Chen CK, Chou HP, Chen MH, Tsai CY, Chang DM. Rituximab therapy in primary Sjögren's syndrome with interstitial lung disease: A retrospective cohort study. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(6):1077-1084.
  121. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puéchal X, et al. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2014;160(4):233-242. doi: 10.7326/M13-1085
  122. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al.; INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):453-460. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30036-9
  123. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718-1727. doi: 10.1056/NEJMoa1908681
  124. Enomoto Y, Nakamura Y, Colby TV, Inui N, Suda T. Pirfenidone for primary Sjögren's syndrome-related fibrotic interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2017;34(1):91-96. doi: 10.36141/svldd.v34i1.5091
  125. Vacchi C, Sebastiani M, Cassone G, Cerri S, Della Casa G, Salvarani C, et al. Therapeutic options for the treatment of interstitial lung disease related to connective tissue diseases. A narrative review. *J Clin Med.* 2020;9(2):407. doi: 10.3390/jcm9020407
  126. Uffmann M, Kiener HP, Bankier AA, Baldt MM, Zontsich T, Herold CJ. Lung manifestation in asymptomatic patients with primary Sjögren syndrome: Assessment with high resolution CT and pulmonary function tests. *J Thorac Imaging.* 2001;16(4):282-289. doi: 10.1097/00005382-200110000-00009
  127. Romão VC, Talarico R, Scirè CA, Vieira A, Alexander T, Baldini C, et al. Sjögren's syndrome: State of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open.* 2018;4(Suppl 1):e000789. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000789

**Чальцев Б.Д.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4188-3578>  
**Васильев В.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1425-8622>  
**Торгашина А.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>  
**Сокол Е.В.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2191-9361>  
**Хван Ю.И.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2314-1466>  
**Ананьева Л.П.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3248-6426>