

Эволюция международных классификационных критериев синдрома Шегрена

Ю.И. Хван, А.В. Торгашина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Хван Юлия Иннокентьевна, julija.hwan@gmail.com
Contacts: Julia Khvan, julija.hwan@gmail.com

Поступила 28.06.2023
Принята 10.11.2023

В данной статье представлен обзор истории развития международных классификационных критериев синдрома Шегрена Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2016 г., рассмотрены особенности валидации и разработки предварительных Европейских критериев 1993 г., критериев Американско-Европейской группы (AECG, American European Consensus Group) 2002 г. и критериев ACR 2012 г.

Ключевые слова: болезнь Шегрена, синдром Шегрена, первичный синдром Шегрена, вторичный синдром Шегрена, классификационные критерии, диагностика

Для цитирования: Хван ЮИ, Торгашина АВ. Эволюция международных классификационных критериев синдрома Шегрена. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(6):650–657.

THE EVOLUTION OF INTERNATIONAL CLASSIFICATION CRITERIA FOR SJÖGREN'S SYNDROME

Julia I. Khvan, Anna V. Torgashina

This article presents review of literature of the history of international classification criteria of American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology (ACR/EULAR) 2016, considers the features of validation and development of preliminary European criteria 1993, criteria of American European Consensus Group (AECG) 2002 and ACR 2012 criteria.

Key words: primary Sjögren's syndrome, Sjögren's syndrome, secondary Sjögren's syndrome, classification criteria, diagnosis

For citation: Khvan JI, Torgashina AV. The evolution of international classification criteria for Sjogren's syndrome. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(6):650–657 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2023-650-657

Синдром Шегрена (СШ) – это хроническое аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся развитием широкого спектра изменений систем и органов: от изолированной железистой формы (поражение слюнных и/или слезных желез) до тяжелых системных проявлений (васкулит, полинейропатия и др.), высоким риском лимфопролиферативных осложнений. Он может протекать как основное аутоиммунное заболевание (первичный СШ, болезнь Шегрена (БШ)) или развивается в рамках других иммуновоспалительных ревматических болезней и хронических аутоиммунных поражений печени (вторичный СШ) [1]. В последние годы понятие «вторичный синдром Шегрена» подвергается критике ученых. Предпочтительнее использование понятия сочетания нескольких аутоиммунных заболеваний на равных позициях, где наличие СШ также подтверждается критериями, влияет на прогноз и учитывается при назначении терапии.

Введение

В 1986 г. на 1-м международном симпозиуме по СШ были представлены четыре набора критериев для постановки диагноза: Японские, Копенгагенские, Греческие и Калифорнийские [2]. Японские и Копен-

гагенские критерии сфокусированы на клинической симптоматике, стоматологическом и офтальмологическом обследовании [3, 4], в то время как Греческие и Калифорнийские основное внимание уделяли гистологической верификации поражения малых слюнных желез (МСЖ) [5, 6]. В свою очередь, ни Копенгагенские, ни Японские, ни Греческие критерии не учитывали признаки аутоиммунного поражения, то есть наличия иммунологических маркеров в сыворотке крови [3, 4, 6]. Этот симпозиум дал научному сообществу основу для обсуждений, подчеркнул сложность и необходимость объединения разных подходов к диагностике СШ и разработки общепринятого. За последние 50 лет было предложено большое количество разных вариантов критериев по всему миру, которые в дальнейшем подвергались модификации. Характеристики основных критериев суммированы в таблице 1.

Предварительные Европейские критерии (Preliminary European criteria) 1993 г.

В 1993 г. С. Vitali и соавт. [7] были разработаны предварительные классификационные Европейские критерии для использования в эпидемиологических исследованиях.

Таблица 1. Критерии синдрома Шегрена

Критерии	Характеристика	Комментарии
Предварительные Европейские критерии 1993 г. [7]	I. Офтальмологические симптомы (наличие положительного ответа хотя бы на один из следующих вопросов): 1) Беспокоит ли Вас ежедневное ощущение сухости в глазах более 3 месяцев? 2) Беспокоит ли Вас рецидивирующее ощущение «песка» или соринки в глазах? 3) Используете ли Вы слезозаменители более 3 раз в день ежедневно? II. Стоматологические симптомы (наличие положительного ответа на хотя бы один из следующих вопросов): 1) Беспокоит ли Вас ежедневное ощущение сухости во рту более 3 месяцев? 2) Беспокоит ли Вас рецидивирующее увеличение/припухлость слюнных желез? 3) Часто ли Вы запиваете водой сухую пищу? III. Офтальмологические признаки (наличие положительного результата хотя бы одного из следующих тестов): 1) тест Ширмера-1 (≤ 5 мм за 5 минут) [9]; 2) окраска бенгальским розовым (≥ 4, по шкале van Bijsterveld) [9]; IV. Гистологический признак: focus-score (FS) ≥ 1 в биоптате малой слюнной железы (фокус – это агломерат по крайней мере 50 мононуклеарных клеток; focus-score – количество фокусов в 4 мм² слюнной железы) [9]. V. Объективные признаки поражения слюнных желез (наличие положительного результата хотя бы одного из следующих тестов) [9]: 1) сцинтиграфия слюнных желез; 2) сиалография околоушных желез; 3) нестимулированная сиалометрия ($\leq 1,5$ мл за 15 мин). VI. Аутоантитела (наличие положительного результата определения хотя бы одного из следующих антител): 1) анти-Ro/SS-A или анти-La/SS-B 2) АНФ в) РФ	Достоверный первичный СШ – 4 критерия Зероатный первичный СШ – 3 любых критерия Достоверный вторичный СШ – п. I или п. II + 2 критерия из п. III–V Вероятный вторичный СШ – п. I или п. II + 1 критерий из п. III–V Критерии исключения: пре-лимфома, саркоидоз, СПИД, реакция «трансплантат против хозяина».
Модифицированные Американско-Европейские критерии (AECG) 2002 г. [10]	I. Офтальмологические симптомы (наличие положительного ответа хотя бы на один из следующих вопросов): 1) Беспокоит ли Вас ежедневное ощущение сухости в глазах более 3 месяцев? 2) Беспокоит ли Вас рецидивирующее ощущение «песка» или соринки в глазах? 3) Используете ли Вы слезозаменители более 3 раз в день ежедневно? II. Стоматологические симптомы (наличие положительного ответа хотя бы на один из следующих вопросов): 1) Беспокоит ли Вас ежедневное ощущение сухости во рту более 3 месяцев? 2) Беспокоит ли Вас рецидивирующее увеличение/припухлость слюнных желез? 3) Часто ли Вы запиваете водой сухую пищу? III. Офтальмологические признаки (наличие положительного результата хотя бы одного из следующих тестов): 1) тест Ширмера-1 без анестезии (≤ 5 мм за 5 минут); 2) окраска бенгальским розовым или другим красителем (≥ 4, по шкале van Bijsterveld). IV. Гистологический признак: в биоптатах малых слюнных желез (полученных через нормальную слизистую оболочку) очаговый лимфоцитарный сиалоаденит, оцениваемый экспертом-гистологом, с числом фокусов (FS) ≥ 1, определяемым как количество лимфоцитарных фокусов (которые примыкают к нормальным ацинусам и содержат более 50 лимфоцитов) в 4 мм² слюнной железы. V. Объективные признаки поражения слюнных желез (наличие положительного результата хотя бы одного из следующих тестов): 1) нестимулированная сиалометрия ($\leq 1,5$ мл за 15 минут); 2) сиалография околоушных желез: диффузная сиалозктазия или паренхиматозный паротит (облачка, полости или разрушение) без очевидной обструкции основных протоков; 3) сцинтиграфия слюнных желез: задержка поглощения, уменьшение концентрации и/или отсроченное выведение контраста. VI. Аутоантитела (наличие в сыворотке следующих аутоантител): 1) анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B	Первичный СШ – 4 любых критерия (обязательный п. IV или п. VI) Вторичный СШ – диффузное заболевание соединительной ткани + п. I или п. II + 2 критерия из п. III–VI Критерии исключения: облучение головы и шеи в прошлом, вирусный гепатит С, СПИД, пре-лимфома, саркоидоз, применение антихолинергических препаратов, реакция «трансплантат против хозяина».

Критерии ACR 2012 г. [11]	1. Анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B или РФ и АНФ $\geq 1:320$. 2. Очаговый лимфоцитарный сиалоаденит в биоптате МСЖ с FS $\geq 1/4$ мм ² . 3. Индекс окраски глаза (OSS) $\geq 3^*$.	Первичный СШ – 2 критерия из 3. Критерии исключения: облучение головы и шеи в прошлом, вирусный гепатит С, СПИД, саркоидоз, амилоидоз, реакция «трансплантат против хозяина», IgG4-ассоциированное заболевание.
Критерии ACR/EULAR 2016 г. [12]	Данные критерии применимы: – либо при наличии симптомов сухости в глазах или во рту (при положительном ответе хотя бы на один из вопросов): 1) Беспокоит ли Вас ежедневное ощущение сухости в глазах более 3 месяцев? 2) Беспокоит ли Вас рецидивирующее ощущение «песка» или соринки в глазах? 3) Используете ли Вы слезозаменители более 3 раз в день ежедневно? 4) Беспокоит ли Вас ежедневное ощущение сухости во рту более 3 месяцев? 5) Часто ли Вы запиваете водой сухую пищу? – либо при наличии хотя бы одного положительного домена по ESSDAI [13, 14]. Критерии: – очаговый лимфоцитарный сиалоаденит в биоптате МСЖ с FS $\geq 1/4$ мм ² – 3 балла; – анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B – 3 балла; – индекс окраски глаза OSS ≥ 5 (или по шкале van Bijsterveld ≥ 4) хотя бы одного глаза – 1 балл; – тест Ширмера ≤ 5 мм/5 мин хотя бы одного глаза – 1 балл; – нестимулированная сиалометрия $\leq 0,1$ мл/мин – 1 балл.	Первичный СШ – 4 балла и более Критерии исключения: облучение головы и шеи в прошлом, вирусный гепатит С, СПИД, саркоидоз, амилоидоз, реакция «трансплантат против хозяина», IgG4-ассоциированное заболевание.

Примечание: СШ – синдром Шегрена; СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита; FS – focus-score; АНФ – антинуклеарный фактор; РФ – ревматоидный фактор; АЕССГ – Американско-Европейская группа (American-European Consensus Group); АСР – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); МСЖ – малые слюнные железы; OSS – ocular staining score; * – при условии, если не использует капли от глаукомы ежедневно, не было операций на роговице, косметической коррекции век за последние 5 лет; EULAR – Европейского альянса ревматологических ассоциаций (European Alliance of Associations for Rheumatology); ESSDAI – индекс активности СШ (Sjögren's Syndrome Disease Activity Index)

В их создании принимало участие 26 крупных центров из Израиля и 11 стран Европы. На первом этапе был валидирован опросник по жалобам на сухость в глазах и во рту для оценки сухого синдрома; в результате была выбрана наилучшая комбинация из 3 пунктов, обладающих наиболее высокой специфичностью и чувствительностью. На втором этапе была проведена валидация диагностических тестов для офтальмологического, стоматологического, гистологического и иммунологического обследования. Исходя из этих критериев, диагноз мог быть полностью основан на субъективных данных и тестах, которые имеют низкую специфичность для СШ (тест Ширмера, сиалометрия). Предварительные Европейские критерии – это первые утвержденные классификационные критерии с высокой чувствительностью и специфичностью, которые были приняты и признаны повсеместно [8].

Американо-Европейские критерии (АЕССГ, American-European Consensus Group) 2002 г.

В последующие годы предварительные Европейские критерии подверглись критике, поскольку при различных комбинациях признаков можно было неправильно диагностировать СШ в его отсутствие. В 2002 г. С. Vitali и соавт. [10] модифицировали предварительные Европейские критерии. Для формирования критериев впервые применялся тот же статистический метод, что и при разработке критериев АСР по ревматоидному артриту (РА) 1987 г. [15] и системной красной волчанке 1982 г. [16]. По данной ме-

тодологии пациенты были предварительно классифицированы как имеющие заболевание или как здоровые на основании клинического заключения врача. Впоследствии статистический анализ позволил найти наилучшую комбинацию критериев, способных различать пациентов, имеющих заболевание и подозрительных на его наличие. При разработке критериев были внесены изменения в методы оценки желез: добавлено проведение теста Ширмера-1 без анестезии и стимуляции слезоотделения; учитывая отсутствие розового бенгальского во многих странах, предложена альтернатива в виде флюоресцеина для окрашивания роговицы и лиссаминового зеленого для конъюнктивы; модифицированы указания по гистологическому исследованию по Т.Е. Daniels и J.P. Whitcher [17]; предложена оценка сиалографии околушнных желез по Н. Rubin и М. Holt [18] и проведение скинтиграфии по методу G.L. Schall и соавт. [19].

Некоторые погрешности в отборе критериев могли возникнуть из-за особенностей статистического анализа, предварительной классификации и выборки по определенным тестам. В отсутствие золотого стандарта для диагностики СШ статистический метод экспертных оценок был признан надежной методикой [20].

Ключевым отличием Американо-Европейских от Европейских предварительных критериев является введение гистологического критерия и присутствие анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B в качестве обязательного критерия, что подчеркивает специфику заболевания и делает отбор пациентов более строгим.

Критерии Американской коллегии ревматологов 2012 г.

В дальнейшем появилась необходимость более простых, ясных, удобных для применения критериев, обладающих высокой специфичностью для использования в клинических исследованиях. В 2012 г. С.Н. Shiboski и соавт. [12] предложили новые классификационные критерии СШ. На первом этапе участники сформировали набор признаков для новых критериев. Для оценки слюнных желез были выбраны стимулированная и нестимулированная сиалометрия, проведение биопсии МСЖ для выявления очагового лимфоцитарного сиалоаденита и определения индекса морфологической активности (FS, focus score) [21]. В офтальмологические методы обследования включены индекс окраски глаза (OSS, ocular staining score), время разрыва слезной пленки и тест Ширмера без анестезии. Окраска бенгальским розовым была окончательно исключена из критериев, поскольку оказалась токсична для эпителиальных клеток, и этот краситель заменен на флюоресцеин для роговицы и лиссаминовый зеленый для конъюнктивы. Их эффективность для оценки сухого кератоконъюнктивита была доказана ранее [22, 23].

Эксперты пришли к консенсусу, что антитела к Ro/SS-A (анти-Ro/SS-A) и/или La/SS-B (анти-La/SS-B) являются наиболее специфическими маркерами СШ. Ревматоидный (РФ) и антинуклеарный (АНФ) факторы могут служить удовлетворительной заменой при отрицательных результатах определения анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B. Для оценки поражения глаз был введен OSS $\geq$ 3 (с применением лиссаминового зеленого и флюоресцеина). По мнению стоматологов, фокальный лимфоцитарный сиалоаденит в биоптате МСЖ с FS $\geq$ 1 лучше всего отражал изменения слюнных желез, а проведение как сти-

мулированной, так и нестимулированной сиалометрии посчитали неподходящими методами оценки [12].

В результате широкого валидационного анализа для классификации пациентов по наличию СШ были определены наилучшие комбинации чувствительности и специфичности при FS $\geq$ 1 (83,5% (95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 79,1–88,2) и 82,3% (95% ДИ: 78,1–85,8) соответственно) и наличии анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B (83,7% (95% ДИ: 78,0–89,3) и 91,5% (95% ДИ: 87,8–94,9) соответственно). Из 10 первоначально выбранных экспертами показателей были выделены 5 наиболее статистически важных: FS $\geq$ 1, наличие анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B, РФ, АНФ $\geq$ 1:320, OSS $\geq$ 3 [12], которые и были включены в окончательные критерии.

Критерии ACR/EULAR 2016 г.

Для обеспечения сопоставимости различных исследуемых популяций в клинических испытаниях необходим был консенсус ACR и Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology) по классификации СШ. В 2012 г. исследователи из международного совместного клинического альянса по СШ (SICCA, Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance) и оперативной группы EULAR по СШ (EULAR Sjögren's Task Force) объединились и создали международную рабочую группу по критериям СШ (International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group). Для создания критериев использовались более современные методы, успешно примененные для валидации классификационных критериев ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 [24] и системной склеродермии ACR/EULAR 2013 [25]. На рисунке 1 схематически представлена краткая методология разработки критериев.

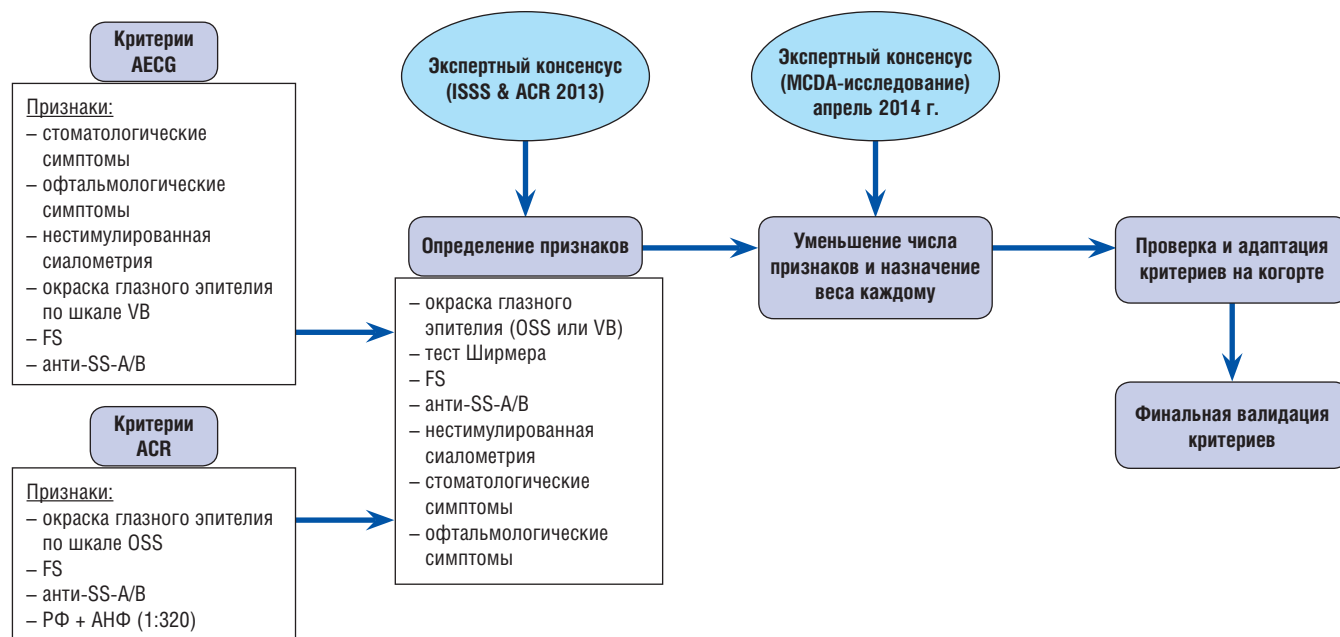


Рис. 1. Схема разработки критериев синдрома Шегрена ACR/EULAR 2016: AECG – Американско-Европейская группа (American European Consensus Group); ISSS – Международный симпозиум по синдрому Шегрена (International Symposium Sjögren's Syndrome); ACR – Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); MCDA – многокритериальный анализ решений (multi-criteria decision analysis); VB – van Bijsterveld's; FS – число фокусов (focus score); OSS – индекс окраски глаза (ocular staining score); РФ – ревматоидный фактор; АНФ – антинуклеарный фактор. Рисунок адаптирован из источника [12]

Исследователи из рабочей группы сформировали предварительный перечень признаков для новых критериев, сравнив статистические анализы критериев ACR и AECG, полученные по базе данных когорты SICCA. После проведения предварительного этапа были отобраны все 7 параметров (рис. 1), кроме РФ и АНФ, так как лишь малое количество пациентов с данными иммунологическими маркерами удовлетворяло критериям ACR. OSS $\geq$ 5 был приравнен к счету по шкале van Bijsterveld's $\geq$ 4 [12].

Для создания критериев использовали три когорты, критерием включения в них являлось наличие сухого синдрома: 1) когорта SICCA состояла из 3514 пациентов (1578 пациентов удовлетворяли критериям ACR); 2) Парижская (Paris-Sud) когорта включала 1011 пациентов (440 пациентов удовлетворяли критериям AECG); 3) Когорта фонда медицинских исследований Оклахомы (OMRF, Oklahoma Medical Research Foundation) была представлена 837 пациентами (279 пациентов удовлетворяли критериям AECG) [12].

Для уменьшения числа признаков, определения более точного набора тестов и их удельной значимости был использован многокритериальный анализ решений (MCDA, multi-criteria decision analysis) [24], основанный на попарной расстановке альтернатив, каждая из которых определяется выбранными критериями. По результатам анализа из 7 параметров самый высокий вес получили очаговый лимфоцитарный сиалоаденит с FS $\geq$ 1 и позитивность по анти-Ro/SS-A и/или анти-La/SS-B, затем OSS $\geq$ 5, нестимулированная сиалометрия $\leq$ 0,1 мл/мин, тест Ширмера $\leq$ 5 мм/5 мин, а офтальмологические и стоматологические субъективные симптомы заняли последние места. Несмотря на то, что хотя бы одна из субъективных жалоб наблюдалась более чем у 94% участников, субъективные симптомы были расценены как недостаточно специфичные [12].

Офтальмологические и стоматологические симптомы, анти-La/SS-B были исключены, так как не появлялись на сравнение. Однако субъективные жалобы на сухость в глазах или во рту были критериями включения в три когорты, используемые в данном исследовании, в связи с чем эксперты приняли решение применять их, а также домены валидированного индекса активности СШ EULAR (ESSDAI, EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index) [13, 14] в качестве предварительных требований для использования критериев.

Использование 3-этапного метода случай/контроль, при помощи исследовательского электронного сбора данных (REDCap, Research Electronic Data Capture) [26] позволило установить диагноз СШ среди 49 сложно классифицируемых случаев и в группе контроля с чувствительностью 83% (95% ДИ: 66–93) и специфичностью 100% (95% ДИ: 77–100) [12].

На последних этапах валидации был проведен ряд важных статистических анализов, в ходе которых каждому параметру, включенному в критерии, было присвоено определенное количество баллов, и для подтверждения диагноза СШ была принята величина оценки симптомов $\geq$ 4.

Обсуждение

По мнению S.J. Bowman и соавт. [27], предварительные Европейские критерии представляют собой упрощенную диагностическую систему из 6 пунктов, которая объединила основные признаки заболевания. Тот факт,

что наиболее специфические из них (гистологические и иммунологические) могли быть проигнорированы для постановки точного диагноза, привел к пересмотру и созданию критериев AECG, которые требовали наличия хотя бы одного из этих признаков. Переход от более гибких предварительных Европейских критериев к более строгим критериям AECG привел к набору в клинические исследования более запущенных больных с более типичным течением заболевания, исключая пациентов с субклиническими и начальными формами.

Критерии ACR были основаны в большей степени на результатах объективных тестов и, вероятно, позволяли выявлять пациентов с характерной и типичной картиной СШ [27]. Однако применяя данные критерии, можно было подтвердить диагноз при отсутствии аутоиммунных нарушений или при других состояниях, вызывающих сухость и изменения в биоптате МСЖ. С. Baldini и соавт. [28] поддержали идею, что РФ может быть добавлен к серологическому разделу в качестве моста между симптомами сухости и лежащим в основе СШ аутоиммунным процессом, особенно в негативной по анти-Ro/SSA и/или анти-La/SSB популяции. Вероятно, РФ в сочетании с криоглобулинемией и другими серологическими биомаркерами, в первую очередь с АНФ, может оказаться весьма специфичным для СШ и использоваться в качестве прогностического маркера течения заболевания.

Когорты, в которых валидировали критерии AECG и ACR, включали пациентов с наличием жалоб на сухость [11, 27]. Таким образом, данные критерии можно оптимально использовать именно у пациентов с сухим синдромом. При этом ни один из критериев не был апробирован у пациентов без сухого синдрома, и возможность их применения у таких больных не изучалась.

A. Rasmussen и соавт. [29] предполагают, что пациенты, соответствующие критериям AECG, но не ACR, считались больными СШ, в то время как пациенты, удовлетворяющие только критериям ACR, в большинстве случаев не считались таковыми; то есть в основном авторы поддерживают критерии AECG, а не критерии ACR. Исследователи подчеркивают, что критерии AECG могут применяться для подтверждения диагноза в кабинете ревматолога при отсутствии возможности проведения биопсии или офтальмологического обследования, однако важность этих методов не оспаривается [27]. В исследовании A. Rasmussen и соавт. [29], как и в работе S.C. Shiboski [11], есть пациенты, которые удовлетворяют одним критериям, но не соответствуют другим. Это маленькая группа, и не ясно, как она может повлиять на результаты клинического испытания [27].

Критерии AECG используются более 10 лет, на них основаны более 1300 опубликованных статей, включая материалы клинических испытаний [27]. Они послужили основой для разработки показателей активности болезни [13, 14]. Эти критерии не идеальны [11, 29], но являются наиболее подробными, используют максимальное количество показателей и поэтому до сих пор актуальны.

Критерии ACR/EULAR 2016, которые были приняты как ACR, так и EULAR – это комбинация критериев AECG и ACR, охватывающая оба набора признаков. Они включают только объективные методы оценки. Кроме того, они основаны на взвешенной сумме позиций [30]. Сцинтиграфия и сиалография редко использовались в связи с техническими сложностями, и их исключение не повлияло на возможность постановки диагноза СШ. Был признан

системный характер СШ, что позволило диагностировать СШ у пациентов с внежелезистыми проявлениями. Порог оценки окрашивания глаз по OSS был увеличен до 5 из-за более высокой специфичности [29] по сравнению с предыдущей оценкой — 3 [11]. Иммунологический профиль включил только анти-Ro, а АНФ, РФ, изолированные анти-La были исключены из критериев. АНФ и РФ присутствовали в качестве признаков СШ во многих предыдущих наборах критериев [7, 11, 31], но считались слишком неспецифичными, чтобы их можно было использовать в новых критериях. Исключение изолированных анти-La было основано на надежных данных, показывающих, что анти-Ro обычно обнаруживаются либо отдельно, либо одновременно с анти-La, тогда как анти-La редко существуют изолированно [32]. Использование высокочувствительных анализов часто приводит к обнаружению изолированных анти-La с последующими трудностями в интерпретации результатов.

Японские исследователи Н. Tsuboi и соавт. [33] первыми оценили критерии ACR/EULAR 2016 на большой когорте из 499 человек. Авторы продемонстрировали, что новые критерии обладают высокой чувствительностью (95,4%), но меньшей специфичностью (72,1%) при применении к пациентам с СШ или подозрением на СШ по сравнению с критериями AECG, ACR. Степень совпадения результатов применения критериев AECG, ACR и ACR/EULAR 2016 как для подтверждения, так и для исключения СШ была низкой. Эти данные отличаются от результатов, полученных S.C. Shiboski и соавт. [11], которые показали высокую чувствительность (96%) и специфичность (95%) критериев ACR/EULAR 2016 и высокую степень совпадения как с AECG ($\kappa=0,91$), так и с ACR ($\kappa=0,82$). Эти несоответствия, вероятно, связаны с 8 пациентами с СШ и 11 случаями без СШ в японской когорте, которые удовлетворяли только критериям ACR/EULAR 2016. Исследование имело несколько ограничений: анализ был выполнен в ретроспективной когорте с неполными данными, у части пациентов нестимулированная сиалометрия была заменена на стимулированную; кроме того, клинический диагноз использовался в качестве золотого стандарта вместо экспертной оценки.

По мнению японских авторов, максимально высокая чувствительность критериев ACR/EULAR 2016 может иметь некоторые преимущества для отбора пациентов с СШ в клинические исследования. С другой стороны, была подтверждена самая низкая специфичность критериев ACR/EULAR 2016 для японских пациентов с СШ. При этом высокая специфичность признана наиболее важным аспектом, поскольку предотвращает участие субъектов без СШ в клинических исследованиях [33].

Фенотип СШ при постановке диагноза сильно зависит от географического положения и этнической принадлежности [34], что, вероятно, и повлияло на низкую специфичность, наблюдаемую в исследовании с участием азиатских пациентов.

В работе голландских ученых J.F. van Nimwegen и соавт. [35] 34 (30%) из 114 обследованных пациентов группа экспертов классифицировала как больных СШ и 80 (70%) — как здоровых. При использовании биопсии МСЖ оценка, согласно критериям ACR/EULAR 2016, в 87% случаев совпадала с экспертной классификацией, но некоторые пациенты могли быть ошибочно классифицированы как больные СШ. Интересно, что чувствительность критериев ACR/EULAR 2016 выше при использовании биопсии МСЖ,

а специфичность — при использовании биопсии околоушной слюнной железы.

При анализе эффективности отдельных пунктов ACR/EULAR 2016 гистологическое обследование с подсчетом FS, анти-Ro и OSS показали высокую точность для подтверждения СШ, тогда как тест Ширмера и нестимулированная сиалометрия — низкую, поскольку они были положительными у многих пациентов без СШ. Тест Ширмера и нестимулированная сиалометрия — методы, не способные различать причины сухости, часто дают положительные результаты у пациентов с дисфункцией экзокринных желез, не связанной с СШ. Это объясняет низкую эффективность данных методик в диагностике СШ [36, 37]. OSS имеет более важное значение в диагностике поражения глаз при СШ, однако OSS должен выполнять обученный офтальмолог, который не всегда доступен. Таким образом, включение теста Ширмера и нестимулированной сиалометрии в критерии ACR/EULAR 2016 расширило возможности их использования.

Критерии ACR/EULAR 2016 имели более высокую чувствительность, но более низкую специфичность, чем критерии ACR [30]. Как и ожидалось, критерии ACR/EULAR 2016 работали так же, как и критерии AECG, показав равную статистическую значимость в когортах [30]. Однако критерии ACR/EULAR 2016 имеют ряд преимуществ перед критериями AECG в текущей повседневной практике. Например, лимфома, частое осложнение СШ, больше не входит в критерии исключения ACR/EULAR 2016, и другие критерии исключения также были скорректированы.

Кроме того, были описаны возможные трудности диагностики, такие как отказ пациента от проведения биопсии, низкая доступность OSS, частое отсутствие анти-Ro у пациентов при наличии других иммунологических маркеров, не входящих в последние критерии.

Классификационные критерии не предназначены для диагностики заболевания. Они представляют собой инструмент отбора однородных групп пациентов для клинических исследований, обеспечивая максимально возможное единообразие. Классификационные критерии могут использоваться для диагностических целей только тогда, когда они обладают максимально возможной чувствительностью и специфичностью. Ни одни из обсуждаемых критериев не достигают этих уровней, что неизбежно приводит к диагностическим ошибкам: очевидно, что у некоторых пациентов с СШ корректный диагноз не будет установлен, а часть больных, не имеющих этого заболевания, могут быть ошибочно расценены как пациенты с СШ [38]. Для того чтобы минимизировать количество диагностических ошибок, некоторые исследователи рекомендуют проводить наиболее полное диагностическое обследование с использованием всех доступных методик [35].

После создания последних классификационных критериев ACR/EULAR 2016 в международном сообществе [39–43] обсуждается роль ультразвукового исследования слюнных желез в диагностике СШ. В настоящее время этот метод не включен ни в один из наборов критериев, но все чаще используется в клинической практике и может стать компонентом критериев СШ в будущем или дополнительным методом оценки слюнных желез, учитывая неинвазивность и удобство его применения, что особенно важно для включения в клинические исследования. Использование ультразвука в критериях потребует

стандартизации и валидации, прежде чем его можно будет считать надежным инструментом для диагностики.

Диагностика СШ по-прежнему трудна: не везде доступны необходимые методы оценки слюнных и слезных желез, интерпретация результатов имеющихся методов обследования затруднена, в связи с чем постановка диагноза СШ часто проводится только на основании жалоб на сухость и является ошибочной.

В Российской Федерации на базе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2001 году была предпринята попытка создания диагностических критериев для первичного и вторичного СШ, которые были опубликованы, но не были валидированы должным образом. Отличительной особенностью данных критериев является использование максимально полного набора существующих методов обследования желез и иммунологических маркеров СШ. Данные критерии позволяют диагностировать заболевание на ранних стадиях, а также у пациентов, не имеющих анти-Ро, и до сих пор не утратили своей актуальности в ряде случаев [1].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов ЕЛ, Насонова ВА (ред.). Ревматология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Nasonov EL, Nasonova VA (eds). Rheumatology: National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.)].
2. Prause JU, Manthorpe R, Oxholm P, Schiødt M. Definition and criteria for Sjögren's syndrome used by the contributors to the First International Seminar on Sjögren's syndrome — 1986. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;61:17-18.
3. Homma M, Tojo T, Akizuki M, Yamagata H. Criteria for Sjögren's syndrome in Japan. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;61:26-27.
4. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;61:19-21.
5. Fox RI, Robinson C, Curd J, Michelson P, Bone R, Howell FV. First international symposium on Sjögren's syndrome: Suggested criteria for classification. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;61:28-30.
6. Skopouli FN, Drosos AA, Papaioannou T, Moutsopoulos HM. Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1986;61:22-25.
7. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Benicivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum.* 1993;36(3):340-347. doi: 10.1002/art.1780360309
8. Daniels TE. Do we need new diagnostic criteria for Sjögren's syndrome? *Presse Med.* 2012;41(9 Pt 2):441-449. doi: 10.1016/j.lpm.2012.05.023
9. Workshop on Diagnostic Criteria for Sjögren's syndrome: I. Questionnaires for dry eye and dry mouth. II. Manual of methods and procedures. *Clin Exp Rheumatol.* 1989;7:212-219.
10. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al.; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(6):554-558. doi: 10.1136/ard.61.6.554
11. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al.; Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(4):475-487. doi: 10.1002/acr.21591
12. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al.; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):9-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210571
13. 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
14. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): A user guide. *RMD Open.* 2015;1(1):e000022. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000022
15. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-324. doi: 10.1002/art.1780310302
16. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982;25(11):1271-1277. doi: 10.1002/art.1780251101
17. Daniels TE, Whitcher JP. Association of patterns of labial salivary gland inflammation with keratoconjunctivitis sicca. Analysis of 618 patients with suspected Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1994;37(6):869-877. doi: 10.1002/art.1780370615
18. Rubin H, Holt M. Secretory sialography in diseases of the major salivary glands. *Am J Roentgenol.* 1957;77:575-598.
19. Schall GL, Anderson LG, Wolf RO, Herdt JR, Tarpley TM Jr, Cummings NA, et al. Xerostomia in Sjögren's syndrome. Evaluation by sequential salivary scintigraphy. *JAMA.* 1971;216(13):2109-2116.
20. Vitali C, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, Gottenberg JE, Mariette X, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: We actually need to definitively resolve the long debate on the issue. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):476-478. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202565
21. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schiødt M, Wu A, Lanfranchi H, et al.; Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis Rheum.* 2011;63(7):2021-2030. doi: 10.1002/art.30381
22. Feenstra RP, Tseng SC. Comparison of fluorescein and rose bengal staining. *Ophthalmology.* 1992;99(4):605-617. doi: 10.1016/s0161-6420(92)31947-5

В настоящее время не существует валидированных диагностических критериев СШ, поэтому во избежание диагностических ошибок необходимо комплексное полноценное обследование пациента с оценкой офтальмологического, стоматологического и иммунологического статусов.

Статья подготовлена в рамках фундаментальной научной темы № 1021051402790-6.

Прозрачность исследования

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.

23. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S, et al.; Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(3):405-415. doi: 10.1016/j.ajo.2009.09.013
24. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT,ingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2569-2581. doi: 10.1002/art.27584
25. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-1755. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
26. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377-381. doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010
27. Bowman SJ, Fox RI. Classification criteria for Sjogren's syndrome: Nothing ever stands still! *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):1-2. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203953
28. Baldini C, Talarico R, Luciano N, Tavoni A, Bombardieri S. Are the revised American European Consensus Criteria too stringent for primary Sjogren's syndrome (pSS)? The experience on a large monocentric cohort of pSS patients. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(Suppl 3):391.
29. Rasmussen A, Ice JA, Li H, Grundahl K, Kelly JA, Radfar L, et al. Comparison of the American-European Consensus Group Sjogren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterised sicca cohort. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):31-38. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203845
30. Franceschini F, Cavazzana I, Andreoli L, Tincani A. The 2016 classification criteria for primary Sjogren's syndrome: What's new? *BMC Med*. 2017;15(1):69. doi: 10.1186/s12916-017-0837-1
31. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV. Sjögren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum*. 1986;29(5):577-585. doi: 10.1002/art.1780290501
32. Routsias JG, Tzioufas AG. Sjögren's syndrome – Study of autoantigens and autoantibodies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007;32(3):238-251. doi: 10.1007/s12016-007-8003-8
33. Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Takahashi H, Hirota T, Noma H, et al. Comparison of performance of the 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjögren's syndrome with other sets of criteria in Japanese patients. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1980-1985. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210758
34. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Zeher M, Rasmussen A, Seror R, Theander E, et al.; EULAR-SS Task Force Big Data Consortium. Influence of geolocation and ethnicity on the phenotypic expression of primary Sjögren's syndrome at diagnosis in 8310 patients: A cross-sectional study from the Big Data Sjögren Project Consortium. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1042-1050. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209952
35. van Nimwegen JF, van Ginkel MS, Arends S, Haacke EA, van der Vegt B, Sillevs Smitt-Kamminga N, et al. Validation of the ACR-EULAR criteria for primary Sjögren's syndrome in a Dutch prospective diagnostic cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(5):818-825. doi: 10.1093/rheumatology/kex495
36. Delli K, Spijkervet FK, Kroese FG, Bootsma H, Vissink A. Xerostomia. *Monogr Oral Sci*. 2014;24:109-125. doi: 10.1159/000358792
37. Fiscella RG. Understanding dry eye disease: A managed care perspective. *Am J Manag Care*. 2011;17(Suppl 16):432-439.
38. Vitali C. Classification criteria for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(1):94-95. doi: 10.1136/ard.62.1.94
39. Hoyer A, Ambrozic A, Rozman B, Kveder T, Tomsic M. Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjogren's syndrome. Diagnostic value of a novel scoring system. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(6):768-772. doi: 10.1093/rheumatology/keh588
40. Delli K, Dijkstra PU, Stel AJ, Bootsma H, Vissink A, Spijkervet FK. Diagnostic properties of ultrasound of major salivary glands in Sjögren's syndrome: A meta-analysis. *Oral Dis*. 2015;21(6):792-800. doi: 10.1111/odi.12349
41. Cornec D, Jousse-Joulin S, Pers JO, Marhadour T, Cochener B, Boissramé-Gastrin S, et al. Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjögren's syndrome: Toward new diagnostic criteria? *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):216-225. doi: 10.1002/art.37698
42. Baldini C, Luciano N, Tarantini G, Pascale R, Sernissi F, Mosca M, et al. Salivary gland ultrasonography: A highly specific tool for the early diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):146. doi: 10.1186/s13075-015-0657-7
43. van Nimwegen JF, Mossel E, Delli K, van Ginkel MS, Stel AJ, Kroese FGM, et al. Incorporation of salivary gland ultrasonography into the American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(4):583-590. doi: 10.1002/acr.24017

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

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