

СИНДРОМ ШЕГРЕНА

Д.С. Славаков, В.В.Скворцов, докт. мед. наук, доцент, **Н.А. Пролейская, Е.И. Калинин**, канд. мед. наук, доцент
Волгоградский государственный медицинский университет
E-mail: vskvortsov1@ya.ru

Представлены основные симптомы болезни Шегрена, описаны этапы немедикаментозного и медикаментозного лечения. Обозначены диагностические критерии болезни.

Ключевые слова: синдром Шегрена, этиология, клиника, терапия, уход.



Первичный синдром Шегрена (сухой синдром, ксеростомия, болезнь Шегрена) – системное аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся поражением экзокринных желез (прежде всего – слезных и слюнных).

Вторичный синдром Шегрена – аналогичное болезни Шегрена поражение экзокринных желез (преимущественно слюнных и слезных), развивающееся у больных (в 4–27% случаев) с системными заболеваниями соединительной ткани, чаще всего – при ревматоидном артрите, у больных с хроническими аутоиммунными поражениями печени (в 50–70% случаев), реже – при других аутоиммунных заболеваниях.

Этиология

Болезнь Шегрена рассматривают как следствие иммунопатологических реакций на вирусные антигены. Выделение вирусных частиц из пораженной ткани слюнных желез, наличие антивирусных ан-

тител в крови при болезни Шегрена, выявление феномена молекулярной мимикрии между вирусами и аутоантигенами позволяют предполагать возможное участие вирусов в развитии данного заболевания. Обсуждают этиологическую роль вирусов, оказывающих сиалотропное (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус герпеса 6-го типа) и лимфотропное (ВИЧ, Т-лимфотропный вирус человека 1-го типа) действие. Однако прямых доказательств вирусной этиологии заболевания не существует.

Патогенез

Для болезни Шегрена характерен аутоиммунный генез. Основные аутоиммунные феномены – очаговая лимфоплазмозитарная инфильтрация эпителиальных желез и поликлональная В-клеточная активация с образованием органоспецифических/неспецифических аутоантител, поликлональных и моноклональных иммуноглобулинов, преимущественно IgM.

Клиническая картина

У половины больных заболевание дебютирует односторонним или двусторонним паротитом, лихорадкой, выраженным поражением суставов, крови (увеличение СОЭ, гипергаммаглобулинемия, лейкопения, высокие титры ревматоидного фактора – РФ). Подобное начало характерно для подострого варианта заболевания. У остальных больных развитие заболевания происходит без клинических признаков (хронический вариант течения). Для данного варианта характерны постепенное развитие сухости во рту, прогрессирующий пришеечный кариес, постепенное увеличение околоушных слюнных желез, симптомы конъюнктивита или кератоконъюнктивита. Преобладают симптомы функциональной недостаточности секретирующих эпителиальных желез; развитие системных проявлений заболевания отмечают редко, а гематологические нарушения выражены умеренно. Однако при биопсии околоушных слюнных желез у таких больных нередко выявляют экстранодальные лимфомы MALT-типа, исходящие из лимфоидной ткани слизистых оболочек. Подострый вариант течения чаще наблюдают в молодом возрасте, хронический выявляют преимущественно после 50 лет.

Среди клинических проявлений болезни Шегрена можно выделить 2 группы симптомов:

- связанных с поражением секретирующих эпителиальных структур;
- внежелезистые системные проявления.

У 5 (15%) больных развиваются лимфомы, чаще всего имеющие экстранодальную локализацию, с поражением слюнных, слезных желез, легких. На

поздних стадиях болезни Шегрена преобладают экстранодальные и нодальные, преимущественно В-клеточные, неходжкинские лимфомы.

Нередки жалобы на ретенционный характер болей в околоушных железах. Постепенно развивается ксеростомия с формированием множественного пришеечного кариеса.

Прогрессирующий кариес приводит к частичному или полному отсутствию зубов (адентии) у больных с выраженной и поздней стадиями заболевания. У половины больных с длительным увеличением околоушных слюнных желез при морфологическом и иммуногистохимическом исследовании их биоптатов можно обнаружить формирование MALT-ткани или MALT-лимфомы. Исключительно редко MALT-лимфому слюнных желез можно диагностировать по данным биопсии малых слюнных желез нижней губы.

Длительно существующие экстранодальные MALT-лимфомы слюнных желез могут трансформироваться в высокоагрессивные крупноклеточные экстранодальные и нодальные лимфомы с экстранодальным поражением, способные стать непосредственной причиной смерти.

Сухость носоглотки, образование сухих корок в носу, в просвете евстахиевых труб может вызвать развитие отита и временной глухоты. Сухость глотки, голосовых связок вызывает затруднение глотания и осиплость голоса. Происходит развитие субатрофического или атрофического ринофаринголарингита. Лимфоидная инфильтрация подслизистых желез трахеи и бронхов с развитием сухости дыхательных путей способствует развитию рецидивирующего трахеобронхита и пневмоний. Поражение апокринных желез наружных половых органов вызывает у ряда больных жгучие боли и зуд; выраженные дистрофические процессы могут повлечь за собой значительное сужение свода влагалища даже у молодых женщин. Рецидивирующая инфекция (герпетические высыпания в области половых губ, воспаление бартолиновых желез) нередко осложняет течение сухого вагинита.

Сухость кожи наблюдают у 1/3 больных; она возрастает у женщин с ранним прекращением менструального цикла и сопутствующим поражением щитовидной железы (гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита). Хронический атрофический гастрит с секреторной недостаточностью, дисфагия, связанная с ксеростомией и гипокинезией пищевода, желудочная диспепсия, хронический холецистит, холангит, панкреатит – частые проявления поражения желудочно-кишечного тракта при болезни Шегрена. Прослеживают прямую связь между тяжестью ксеростомии и желудочно-кишечных нарушений.

Аденокарцинома и перстневидно-клеточный рак желудка, билиарные поражения печени – редкие причины смерти при болезни Шегрена.

Кроме сухости кожи, связанной со значительным уменьшением потоотделения, при болезни Шегрена у 1/3 больных выявляют рецидивирующие геморрагические высыпания (гипергаммаглобулинемическая, криоглобулинемическая, тромбоцитопеническая пурпура), уртикарные высыпания и разные варианты эритематозных поражений (кольцевидная, узловатая, полиморфная эксудативная эритемы, эритема Дарье, фотодерматоз, токсико-дермические и неспецифические эритематозные высыпания).

Кожные проявления васкулита при болезни Шегрена обусловлены преимущественно поражением сосудов мелкого и среднего калибра. У больных с разными вариантами высыпаний при исследовании биоптатов кожи обнаруживают продуктивный (лимфоцитарный) или деструктивный (нейтрофильный, лейко-цитокластический, некротизирующий) васкулит. Для деструктивного васкулита при морфологическом исследовании характерны фибриноидный некроз стенок сосудов, появление полиморфно-ядерных лейкоцитов в периваскулярных инфильтратах, клинически проявляющееся пурпурой, а при иммунологическом исследовании часто ассоциированное с криоглобулинемией, снижением С3-/С4-фракций компонента и наличием антиядерных Ro-антител. Отличительная морфологическая черта лимфоцитарного васкулита – мукоидное набухание стенок сосудов, лимфоцитарная и плазмоцитарная периваскулярная инфильтрация, характерное клиническое проявление – пурпура, а иммунологическое нарушение – гипергаммаглобулинемия, высокие титры ревматоидного фактора, антинуклеарного фактора и наличие антиядерных La-антител. Васкулит при болезни Шегрена проявляется неврологическими нарушениями: полиневропатией и поражением центральной нервной системы (ЦНС). Частота развития васкулита возрастает по мере увеличения длительности заболевания. Язвенно-некротические формы васкулита наблюдаются у 2–5% больных; чаще они связаны со смешанной моноклональной криоглобулинемией. Больные со смешанной моноклональной криоглобулинемией имеют наиболее тяжелое течение васкулита:

- язвенно-некротический васкулит кожи, ишемия верхних и нижних конечностей, нередко – с присоединением вторичной инфекции;
- геморрагические высыпания в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта с высоким риском развития перитонита

вследствие некроза кишечной стенки и перфорации кишечника;

- криоглобулинемический диффузный гломерулонефрит с развитием острой почечной недостаточности и нефротического синдрома;
- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

У 1/3 больных наблюдают синдром Рейно, чаще – его легкую форму; тяжелые проявления отмечают только у больных с криоглобулинемией. Синдром Рейно – частое поражение сосудов при болезни Шегрена, однако частота его обнаружения сильно колеблется. Нередко синдром Рейно выявляют в дебюте болезни Шегрена, он протекает относительно доброкачественно у большинства больных. Только в случае криоглобулинемического васкулита, на фоне рецидивирующих геморрагий, наблюдают тяжелые проявления генерализованного синдрома Рейно с развитием гангрены пальцев верхних и нижних конечностей.

Артралгии, значительно реже – неэрозивный артрит, артропатия Жакку, утреннюю скованность, болевые сгибательные контрактуры, диффузный отек кистей наблюдают у 2/3 больных, миалгии – у 1/3 больных, однако классические проявления миозита развиваются редко.

У 2/3 больных отмечают регионарную лимфаденопатию (увеличение поднижнечелюстных, шейных лимфатических узлов); у 1/4 больных можно наблюдать генерализованную лимфаденопатию. При наличии генерализованной лимфаденопатии и васкулита у 5–10% больных выявляют синдром увеличения селезенки и печени (гепатоспленомегалию).

У 5–15% больных после 10–20-летнего течения болезни Шегрена происходит формирование лимфом с преимущественно модалным и экстранодальным, реже – экстранодальным и нодальным поражением. Риск развития лимфопролиферативных заболеваний значительно возрастает при наличии генерализованной лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, длительного массивного увеличения слюнных желез, криоглобулинемической пурпуры, язвенно-некротического поражения кожи, моноклональных иммуноглобулинов в крови и их легких цепей в моче, при проведении рентгенотерапии околоушных желез в анамнезе. При недолгом течении болезни Шегрена чаще выявляют экстранодальные лимфомы слюнных желез MALT-типа, однако у больных с длительным течением заболевания обнаруживают весь спектр неходжкинских лимфом с превалированием высокоагрессивных диффузных крупноклеточных.

Поражение легких в виде интерстициального пневмонита, альвеолярного легочного фиброза,

лимфоидной инфильтрации легких с формированием фокусов инфильтрации – самые характерные изменения при болезни Шегрена. Экссудативные плевриты и перикардиты развиваются реже, чем при системной красной волчанке. Бактериальные, вирусные и грибковые пневмонии нередко осложняют течение интерстициального поражения легких. При развитии неходжкинских лимфом метастатические поражения легких встречаются часто, реже наблюдают формирование MALT-ткани с развитием первичной MALT-лимфомы легких.

Изолированное вовлечение в патологический процесс периферической нервной системы наблюдают у 1/3 больных с длительным течением заболевания; значительно реже диагностируют поражение ЦНС и краниальную невропатию, преимущественно – за счет поражения преддверно-улиткового нерва с развитием нейросенсорной тугоухости. Комбинированное поражение периферической нервной системы, ЦНС и черепных нервов встречается у 10% больных, особенно – при клинических проявлениях васкулита. Нарушение мозгового кровообращения ишемического/геморрагического характера и развитие цереброваскулита нередко отмечается у больных с деструктивной формой васкулита. Нейрофизиологическое обследование, включающее в себя электронейрографию, метод вызванных потенциалов, электроэнцефалографию, аудиографию, магнитно-резонансную томографию головного/спинного мозга и в некоторых случаях – исследование цереброспинальной жидкости, позволяют уточнить характер и локализацию неврологических нарушений. Возможно развитие разных вариантов психических расстройств, поэтому психиатры наряду с неврологами должны принимать участие в диагностике неврологических расстройств у больных данной категории.

Существует четкая корреляция между длительностью сосудистых нарушений и частотой развития неврологических нарушений. Поражение ЦНС, имитирующее симптоматику рассеянного склероза, острое нарушение мозгового кровообращения в сочетании с сенсорно-моторной полиневропатией, демиелинизирующая энцефаломиелопатия с развитием поперечного блока, развитие своеобразной формы болезни Паркинсона могут быть у 2–4% больных. Комбинированные поражения нервной системы с развитием острого и подострого поперечного миелита, поражение ЦНС с развитием паралича Белла, синдрома Броун-Секара и центрального отдела головного мозга или миелинолизаварилиева моста, тяжелый цереброваскулит, острое нарушение мозгового кровообращения могут привести к развитию угрожающих жизни состояний при болезни Шегрена.

Поражение почек наблюдают у 1/3 больных; чаще развивается генерализованная аминоацидурия и фосфатурия с нефрогенным диабетом, реже – интерстициальный криоглобулинемический нефрит. Мочекаменная болезнь, нефрокальциноз, рецидивирующие гипокалиемические параличи – нередкие осложнения данного заболевания.

У 1/3 больных выявляют поражение щитовидной железы (диффузный, узловой зоб, хронический тиреоидит); 2/3 больных с вовлечением в патологический процесс щитовидной железы имеют картину хронического лимфоцитарного тиреоидита (аутоиммунный тиреоидит Хашимото). Часто обнаруживают гипотиреоз разной степени тяжести, сравнительно редко развивается тиреотоксикоз.

У 1/3 больных наблюдают аллергические реакции, чаще – на антибиотики, сульфаниламиды, новокаин, препараты йода, витамины группы В, на химические средства и пищевые продукты.

Критерии диагноза болезни и синдрома Шегрена (Институт ревматологии РАН):

I. Сухой конъюнктивит/кератоконъюнктивит:

- уменьшение слезоотделения – стимулированный тест Ширмера <10 мм/5 мин;
- окрашивание эпителия конъюнктивы/роговицы бенгальским розовым и флюоресцеином +1 и более;
- сокращение времени разрыва прекорнеальной слезной пленки – <10 с.

II. Паренхиматозный сиалоаденит:

- сиалометрия: снижение стимулированной секреции слюны <2,5 мл/5 мин;
- обнаружение полостей >1 мм при сиалографии;
- очагово-диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация в биоптатах малых слюнных желез: >2 фокусов в 4 мм при просмотре 2 полей зрения в 4 оцениваемых малых железах.

III. Лабораторные признаки аутоиммунного заболевания:

- положительный ревматоидный фактор (титр – $\geq 1:80$), или
- положительный антинуклеарный фактор (титр – $\geq 1:160$), или
- обнаружение Ro/La-антиядерных антител.

Диагноз болезни Шегрена может быть поставлен при наличии первых 2 критериев (I, II) и не менее 1 признака из критерия III при исключении системной красной волчанки, ССД, ревматоидного артрита и аутоиммунных заболеваний печени. Чувствительность – 94%, специфичность – 100%. Диагноз вероятной болезни Шегрена может быть поставлен при наличии критерия III и следующих признаков:

- по данным рентгена слюнных желез (сиалографии): неравномерность заполнения паренхимы в виде облачков и отсутствие контрастирования протоков IV и V порядка;
- по данным теста Ширмера: уменьшение слезоотделения от 20 до 10 мм/5 мин;
- окрашивание эпителия конъюнктивы/роговицы бенгальским розовым или флюоресцеином, 1+;
- незначительное увеличение слюнных желез или рецидивирующий паротит.

Болезнь и синдром Шегрена следует заподозрить у лиц со стойким увеличением СОЭ, гипергаммаглобулинемией и при обнаружении ревматоидного и антинуклеарного факторов. В таких случаях необходимо провести специальное стоматологическое и офтальмологическое обследование. 20–30% больных с болезнью Шегрена в дебюте заболевания и даже после нескольких лет течения болезни могут не предъявлять стоматологических и офтальмологических жалоб, несмотря на значительные лабораторные нарушения (криоглобулинемия, гинергаммаглобулинемия, ревматоидный и антинуклеарный факторы, Ro/La-антиядерные антитела). Особенно это необходимо учитывать в педиатрической практике, поскольку только после нескольких лет течения заболевания дети с болезнью Шегрена начинают предъявлять стоматологические и офтальмологические жалобы, даже при наличии классических признаков паренхиматозного сиалоаденита на сиалограмме и сухого кератоконъюнктивита при офтальмологическом обследовании.

Немедикаментозное лечение

Болезнь Шегрена страдают преимущественно женщины, склонные к развитию разных форм психопатологических расстройств (тревно-фобические, ипохондрические, неврастенические); поэтому следует ограничивать психоэмоциональную нагрузку.

Необходимо исключать инсоляцию вследствие плохой переносимости и частого развития фотодерматозов. В помещениях целесообразно использовать увлажнители воздуха.

При значительной функциональной недостаточности слюнных и слезных желез необходимо исключить большие голосовые и зрительные нагрузки, работу в пыльных помещениях и с химическими веществами.

Больные должны постоянно применять фторсодержащие и противовоспалительные зубные

пасты, проводить санацию очагов инфекции, профилактику грибковой инфекции полости рта и влагища.

У пациентов со значительным увеличением околоушных/поднижнечелюстных слюнных и слезных желез, с рецидивирующим характером паренхиматозного сиалоаденита нельзя проводить рентгенотерапию в области околоушных/поднижнечелюстных слюнных и слезных желез.

Для профилактики остеопороза лицам, длительно получающим малые дозы преднизолона и, особенно, интенсивную терапию (пульс-терапия глюкокортикоидами и цитостатиками, сочетание экстракорпоральных методов лечения с пульс-терапией), рекомендуют пищу с высоким содержанием кальция.

Лекарственная терапия

Лечение синдрома Шегрена проводится в зависимости от стадии заболевания и наличия системных проявлений. Самые важные группы лекарственных препаратов – глюкокортикоиды, иммуносупрессивные средства с антилимфопротролиферативным действием (хлорамбуцил, циклофосфамид). Нестероидные противовоспалительные препараты в стандартных терапевтических дозах можно применять короткими курсами при обострении хронического сиалоаденита и суставных проявлений.

Глюкокортикоиды (5 мг в день или 5 мг через день) назначают больным с рецидивирующими сиалоаденитами и минимальными системными проявлениями – суставным синдромом и почечным канальцевым ацидозом. Малые дозы глюкокортикоидов уменьшают частоту рецидивов сиалоаденита, сглаживают системные проявления и улучшают качество жизни, но не увеличивают слюноотделение.

Рекомендуемая литература

Насонова Е.Л., Насонов В.А. Ревматология. Национальное руководство. 2008; 484–501.

Реуцкий И.А., Маринин В.Ф., Готов А.В. Диагностика ревматических заболеваний. 2011.

SJOGREN SYNDROME

D.S. Slavakov; Associate Prof. V.V. Skvortsov, MD; N.A. Proleiskaya; Associate Prof. E.I. Kalinchenko, Cand. Med. Sci.

Volgograd State Medical University

The paper presents the main symptoms of Sjogren's disease and describes the stages of non-drug and drug treatments. It denotes diagnostic criteria for the disease.

Key words: Sjogren's disease, etiology, clinical presentations, therapy.