

**ГУ «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»**

Г.Д. ПАНАСЮК, Т.В. БОБР

БОЛЕЗНЬ ШЕГРЕНА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА

Практическое пособие для врачей

Гомель, 2020

УДК: 617.764.1–008.6:616.316-002

ISBN 000-000-000-000-0

Рекомендовано в качестве практического пособия решением Ученого совета ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» протокол № 10 от 04.09.2020.

Авторы: Г.Д. Панасюк, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинических исследований ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека».

Т.В. Бобр, кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог (заведующий) хирургического отделения консультативной поликлиники ГУ «РНПЦ РМиЭЧ» г.Гомеля.

Рецензенты:

Е.С. Махлина доцент кафедры внутренних болезней №1 с курсом эндокринологии УО «ГомГМУ», к.м.н., доцент.

А.Н. Куриленко врач-офтальмолог, заведующий консультативно-диагностическим отделением Гомельской областной специализированной клинической больницы, к.м.н., доцент.

А.В. Коротаев врач-терапевт (заведующий) терапевтического отделения для участников ликвидации и потерпевших от последствий катастрофы на ЧАЭС, к.м.н., доцент.

Панасюк, Г.Д.

Болезнь Шегрена в практике врача: практическое пособие для врачей-офтальмологов / Г.Д. Панасюк, Т.В. Бобр – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2020. – 23 с.

ISBN 000-000-000-000-0

В пособии освещены вопросы эпидемиологии, классификации, клиники, диагностики, дифференциальной диагностики, лечения и профилактики болезни Шегрена. Пособие предназначено для врачей-терапевтов, врачей-офтальмологов, врачей-ревматологов, врачей-эндокринологов, врачей-стоматологов, врачей общей практики. Ил.4. Таб.3. Библиогр: 12 назв.

©Составители: Панасюк Г.Д. Бобр Т.В.

© ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	5
2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ.....	5
3. КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИКА	6
4. ДИАГНОСТИКА.....	8
5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ.....	13
6. ЛЕЧЕНИЕ.....	17
7. ПРОФИЛАКТИКА.....	22
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	23

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЦА– антицентромерные антитела

АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

БШ – болезнь Шегрена

ГК– глюкокортикостероиды

МКБ-10 – Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем десятого пересмотра

СШ – синдром Шегрена

СКК – сухой кератоконъюнктивит

СКВ – системная красная волчанка

СЖ – слюнные железы

Ro/SS-A – антитела к ядерным антигенам

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Шегрена (БШ), или первичный синдром Шегрена – системное заболевание неизвестной этиологии, характерной чертой которого является хронический аутоиммунный и лимфопролиферативный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиалоаденита с ксеростомией и сухого кератоконъюнктивита (СКК) с гиполакримией.

Синдром Шегрена (СШ), или вторичный синдром Шегрена – аналогичное БШ поражение слюнных и слезных желез, развивающееся у 5-25% пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, чаще ревматоидным артритом; у 50-75% пациентов с хроническими аутоиммунными поражениями печени (хронический аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз) и реже при других аутоиммунных заболеваниях.

Хотя БШ/СШ поражает окончательно 2% взрослой популяции, он остается недиагностированным более чем у половины пациентов, имеющих клинические проявления.

Поздняя верификация диагноза и несвоевременно начатая терапия значительно ухудшают прогноз заболевания, лежат в основе развития тяжелых инвалидизирующих осложнений. В связи с этим особое значение приобретает ранняя диагностика БШ, базирующаяся на знании особенностей клинической картины и владении диагностическими и дифференциально-диагностическими навыками.

1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Болезнь Шегрена: распространенность варьирует от 0,1 до 3,3% в общей популяции и от 2,8 до 4,8% среди лиц старше 50 лет; заболеваемость – от 4 до 250 случаев на 100000 населения. Дебютирует БШ в любом возрасте, но наиболее типичным является возраст после 30 лет, очень редко – у детей. Пик заболеваемости приходится на 35-50 лет. Характерно значительное превалирование женщин (чаще в климактерическом периоде) среди заболевших (соотношение 9:1). Смертность при БШ в 3 раза выше, чем в популяции.

2. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

К вероятным этиологическим факторам относят хроническую вирусную инфекцию. Обсуждается роль вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, ретровирусов (HTLV-1). Вирусная гипотеза базируется на сходном характере иммунологических нарушений, выявляемых при хронической вирусной инфекции и БШ. Отмечена генетическая детерминированность заболевания, на что указывают семейные случаи БШ у однояйцевых близнецов, значительное распространение в семьях пациентов с БШ других аутоиммунных нарушений, а также частое обнаружение антигенов HLA (B8, Dw3, DR3, DRw52).

В настоящее время доказан аутоиммунный механизм развития БШ, подтвержденный наличием широкого спектра аутоантител: органоспецифических – к клеткам эпителия протоков слюнных и слезных желез, поджелудочной железы, печени, канальцев почек, бронхов, париетальным клеткам желудка, тиреоглобулину и органонеспецифических – ревматоидного и антинуклеарного факторов, антител к кардиолипину, миелопероксидазе, некоторым внутриядерным антигенам – Ro/SS-A, La/SS-B.

В развитии аутоиммунных процессов важная роль отводится нарушениям механизмов генетического контроля, связанного с активностью генов специфического иммунного ответа, дефектам иммунологического контроля, нарушению процессов регуляции апоптоза эпителиальных клеток слюнных желез (СЖ), эндокринному дисбалансу со снижением активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и нарушением баланса половых гормонов (андрогены/эстрогены), явлению микрохимеризма.

3. КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИКА

Код МКБ-10:

M.35.0 Сухой синдром (Шегрена)

Классификация болезни Шегрена:

По характеру течения:

- подострое (в молодом возрасте);
- хроническое (у лиц после 50 лет).

По стадии развития:

- начальная;
- развернутая;
- поздняя.

По степени активности:

- I – минимальная;
- II – умеренная;
- III – высокая.

Анамнез. Признаки системности: с преимущественным поражением секретирующих эпителиальных (экзокринных) желез организма – сухой конъюнктивит или кератоконъюнктивит, паренхиматозный паротит/сиалоаденит, сухой субатрофический/атрофический ринофаринголарингит, хейлит, рецидивирующий афтозный/грибковый стоматит, артралгии, гипергаммаглобулинемическая пурпура (лимфоцитарный васкулит, и криоглобулинемическая пурпура – язвы на голених, слизистой полости рта), полинейропатия, множественная мононевропатия, мононеврит, радикулоневропатия и др.

В начальной стадии болезни пациенты отмечают, что симптомы появляются только при физической нагрузке и волнении.

Жалобы:

- сухость в глазах, отсутствие слез (ощущения рези и жжения, чувство «песка», «инородного тела» в глазах); появление отделяемого в виде длинных слизистых нитей, светобоязнь, покраснение глаз, зуд век;
- сухость во рту, в носу и горле;
- сухость и трещины на губах;
- сухой язык;
- изменение овала лица, за счет увеличения околоушных желез;
- сухой кашель, одышка;
- сухость кожи;
- боли в суставах;
- мелкоточечные высыпания на коже голени, бедер, ягодиц, живота;
- мышечные боли;
- повышение температуры;
- снижение массы тела;
- снижение аппетита;
- слабость.

Среди клинических форм СКК выделяют:

- начальную (сухой хронический кератоконъюнктивит, сухой хронический блефароконъюнктивит, эпителиальная дистрофия роговой оболочки I ст.);
- выраженную (эпителиальная дистрофия роговой оболочки II-III ст.);
- позднюю (нитчатый кератит, буллезно-нитчатый кератит, ксероз роговой оболочки).

Развитие СКК связывают с поражением слезных желез и, как следствие этого, нарушением их секреторной функции. Снижается продукция слезы и муцинов. В результате нарушается стабильность прекорнеальной слезной пленки, ослабляется ее прочность, повышается испаряемость, что приводит к развитию ксероза («сухого глаза»). Наряду со снижением количества слезы изменяется ее качественный состав – уменьшается содержание лизоцима, лактоферрина, иммуноглобулина А и др., что предрасполагает к развитию вторичной инфекции вирусной и бактериальной природы.

Физикальное обследование: клинические признаки сухого конъюнктивита – утолщение и гиперемия краев век, инъекция и отечность конъюнктивы, скопление отделяемого в виде комочков в углах глаз или слизистых нитей в полости конъюнктивы, эрозии роговицы.

Осложнением течения СКК может быть присоединение вторичной инфекции, повреждение роговицы и снижение остроты зрения.

Слюнные железы – увеличение околоушных/поднижнечелюстных. Пальпация желез бывает безболезненной или малоболезненной. Выраженную болезненность во время пальпации выявляют при обострении паротита, протекающего с нарушением оттока слюны и присоединением бактериальной инфекции.

У пациентов с выраженной ксеростомией слизистая оболочка полости рта ярко розового цвета, подвержена травматизации, свободной слюны мало, пенистая или вязкая, язык сухой, сосочки языка атрофичны, губы сухие, в трещинах, покрыты корочками; отмечают явления ангулярного стоматита, можно наблюдать картину грибкового, герпетического и афтозного стоматита. Характерен множественный пришеечный кариес.

Кожа – сухость, возможны уртикарные высыпания, кольцевидная и узловатая эритема, фотодерматоз.

Костно-суставная система – артралгии отмечают у 70% пациентов. У трети – картина рецидивирующего артрита, преимущественно мелких суставов кистей. Болевые сгибательные контрактуры кистей могут быть выявлены у пациентов с высокой иммунологической активностью.

Мышцы – миалгии, реже умеренные проявления миозита.

Сосуды – синдром Рейно, рецидивирующая пурпура, сетчатое ливедо, язвы на коже нижних конечностей. Исходом васкулита может быть сужение артериальных сосудов по типу облитерирующего эндартериита, что приводит к ишемии с развитием сухих некрозов и гангрены конечностей.

Ретикулоэндотелиальная система – регионарная/генерализованная лимфоаденопатия. Возможна гепатоспленомегалия.

Органы дыхания – пневмонит, пневмофиброз.

Желудочно-кишечный тракт – возможна гепатомегалия.

Нервная система – поражение периферической нервной системы в виде сенсорной, сенсорно-моторной полиневропатии, множественной мононевропатии, радикулоневропатии. Поражение центральной нервной системы, нарушение мозгового кровообращения, цереброваскулит, болезнь Паркинсона, энцефаломиелополирадикулоневропатия с развитием поперечного миелита развивается значительно реже.

Щитовидная железа – у 20% пациентов выявляют признаки гипотиреоза и аутоиммунного тиреоидита.

4. ДИАГНОСТИКА

Согласно рекомендациям ACR/EULAR 2016 года, классификационные критерии БШ используются у пациентов, имеющих, как минимум, один симптом сухости глаз или сухости во рту или при подозрении на заболевание по опроснику European League Against Rheumatism SS Disease Activity Index questionnaire как минимум с одним положительным ответом (рисунок 1).

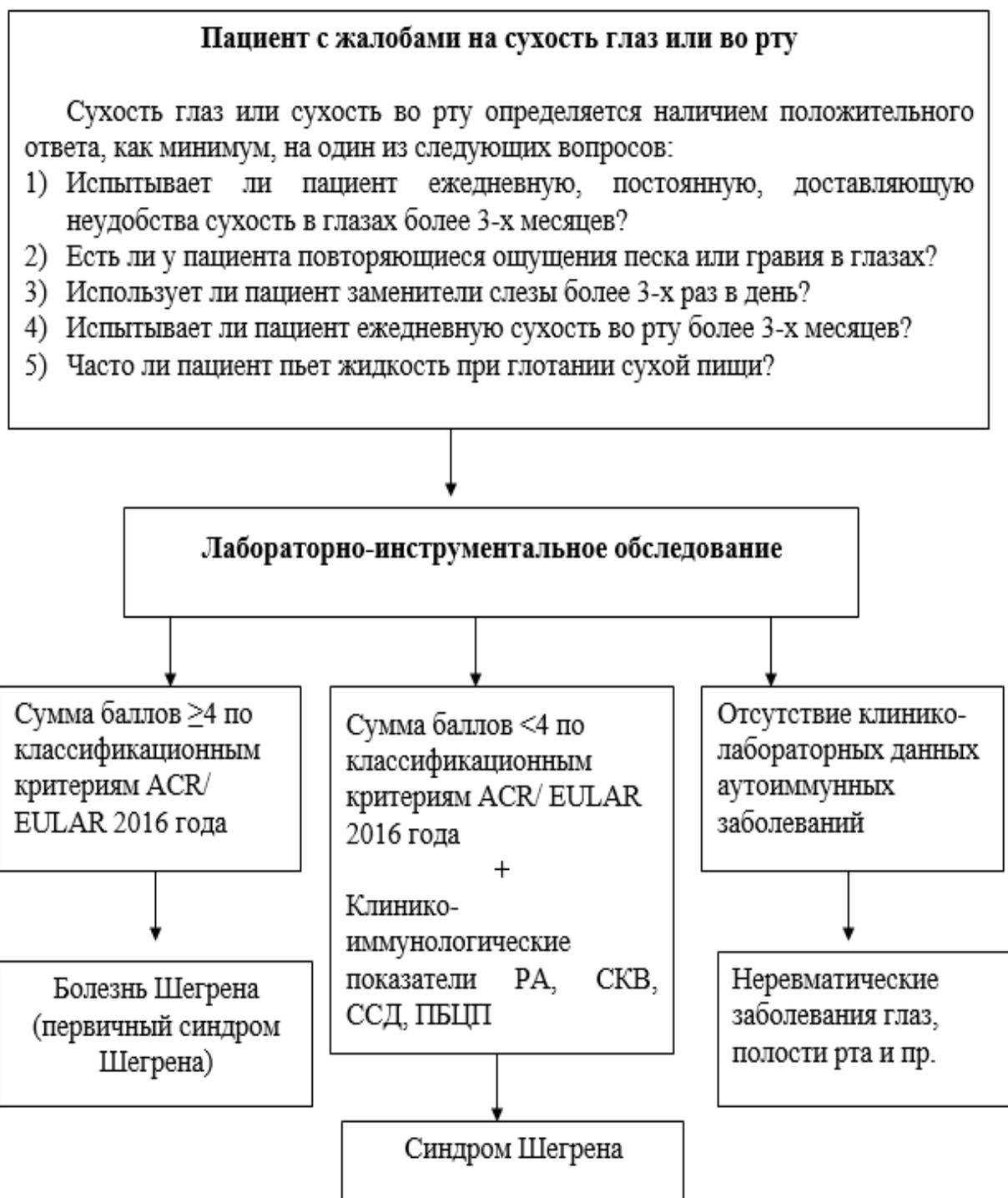


Рисунок 1 – Диагностический алгоритм БШ

Данные критерии не используются у пациентов при наличии следующих заболеваний: 1) лучевая терапия области головы и шеи; 2) активный гепатит С (с подтверждением полимеразная цепная реакция); 3) синдром приобретенного иммунодефицита; 4) саркоидоз; 5) амилоидоз; 6) реакция «трансплантат против хозяина»; 7) IgG4-ассоциированное заболевание.

Бальные критерии БШ представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Диагностические критерии БШ, выраженные в баллах

№ п/п	Критерии	Балл
1	Очаговый лимфоцитарный сиалоденит в малых слюнных железах с количеством фокусов не менее 1 в 4 мм ² (фокус содержит 50 и более лимфоцитов в 4 мм ² ткани железы).	3
2	Наличие Anti-SSA/Ro	3
3	Результат офтальмологического окрашивания ≥ 5 (или балл Van Bijsterveld ≥ 4) как минимум одного глаза	1
4	Тест Ширмера ≤ 5 мм/5 мин, как минимум одного глаза	1
5	Нестимулированная общая саливация $\leq 0,1$ мл/мин	1

Диагноз БШ может быть выставлен при сумме баллов ≥ 4 выше указанных 5 критериев.

Лабораторные исследования:

- общий анализ крови: гипо/нормохромная анемия, лейкопения, тромбоцитопения, повышение СОЭ;
- общий анализ мочи: протеинурия, эритроцитурия, цилиндрурия, глюкозурия снижение удельного веса и повышение рН мочи; лейкоцитурия – при присоединении вторичной инфекции;
- биохимический анализ крови: повышение синдром СРБ, гипергаммаглобулинемия;
- иммунологическое исследование: антитела к Ro/SS-A ядерным антигенам-положительны.

Инструментальные исследования:

1) Для диагностики паренхиматозного сиаладенита используют:

- ✓ сиалографию околоушной слюнной железы с омнипаком;
- ✓ биопсию малых слюнных желез нижней губы;
- ✓ биопсию увеличенных околоушных/поднижнечелюстных слюнных желез;
- ✓ сиалометрию;
- ✓ ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию слюнных, околоушных желез.

2) Для диагностики сухого кератоконъюнктивита используют:

Тест Ширмера. При проведении этого теста используются полоски фильтровальной бумаги размером в среднем 5x50 мм, которые закладываются в конъюнктивальный мешок нижнего века на 5 минут. Пробу проводят одновременно на обоих глазах. После размещения бумажных полосок пациента просят закрыть глаза на 5 минут, после чего полоски извлекаются и оценивается их степень увлажнения путем измерения длины смоченного слезой участка. У

молодых людей в норме смачивается 15 мм обеих полосок. Так как с возрастом продукция слезы уменьшается, то у трети здоровых пожилых людей бумага пропитывается только на 10 мм за 5 минут. У пациентов с СШ намокание составляет менее 5 мм за 5 минут.

Оценка результатов пробы Ширмера:

1. Норма: ≥ 15 мм (у людей старше 60 лет ≥ 10 мм);
2. Легкая степень угнетения слезообразования: 9-14 мм;
3. Средняя степень угнетения слезообразования: 4-8 мм;
4. Тяжелая степень угнетения слезообразования: < 4 мм.

Определение времени разрыва слезной пленки (СП) проба Норна – является наиболее чувствительным тестом определения стабильности СП при сухом кератоконъюнктивите. Исследование проводится с помощью щелевой лампы. После закапывания 0,1% раствора флюоресцеина-натрия (анестезия не применяется), пациента просят сделать мигательное движение, а затем не мигать. Врач в кобальтовом свете щелевой лампы, не прикасаясь к векам, наблюдает окрашенную поверхность роговицы. Благодаря способности красителя растворяться в воде, СП в кобальтовом свете щелевой лампы выглядит как полоска зеленого цвета. Так как СП является нестабильной структурой, то спустя некоторое время на фоне зеленого свечения в СП появляются темные пятна – места, где СП рвется (рисунок 2).

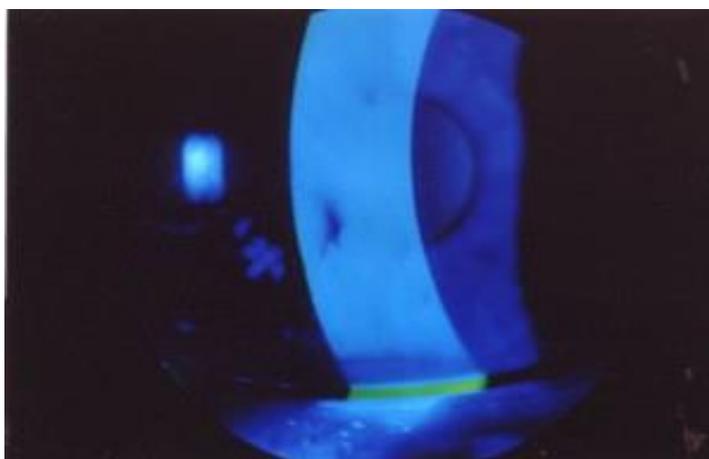


Рисунок 2 – Разрыв слезной пленки

В норме это время составляет 10 секунд и больше. Если время разрыва СП 5-10 секунд – стабильность снижена, менее 5 секунд – значительное снижение стабильности СП. Клиническая практика, места разрыва слезной пленки при проведении этого теста (особенно в случае отрицательной флюоресцеиновой пробы) указывают на зоны скрытой эпителиопатии.

По данным функциональных тестов принято выделять 3 степени тяжести сухого кератоконъюнктивита:

- легкая степень – результаты теста Ширмера равны 10-14 мм/5 мин,

- теста Норна 8-10 с;
- средняя степень – результаты теста Ширмера равны 6-9 мм/5 мин, теста Норна – 4-7 с;
- тяжелая степень – результаты теста Ширмера равны < 5 мм/5 мин, теста Норна – 0-3 с.

Выявление зон эпителиопатии. Существенным подспорьем в выявлении зон эпителиопатии является окрашивание поверхности глаза с помощью 1% раствора флюоресцеина-натрия или 1% раствором бенгальского-розового. (рисунок 3).

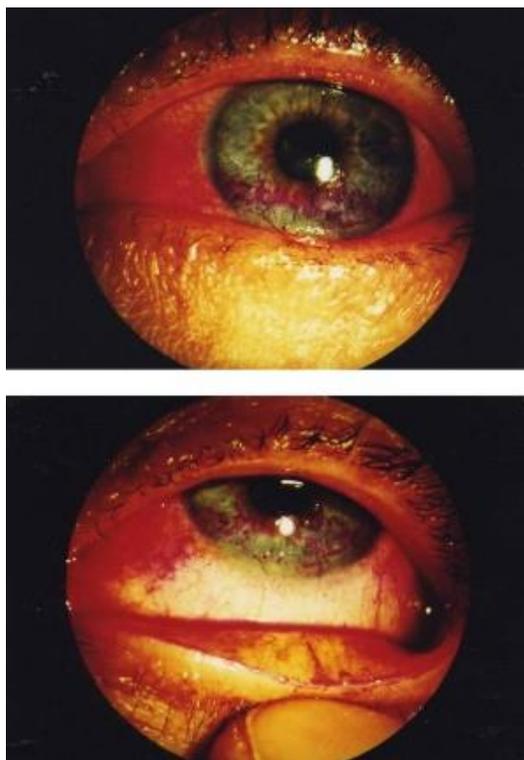


Рисунок 3 – Эпителиопатия

Оценка выраженности производится по шкале van Bijsterveld путем деления поверхности глаза на 3 области: роговица, назальная и темпоральная конъюнктив. Каждая из этих областей оценивается по степени окрашивания от 0 до 3 баллов. Суммируя показатели, можно получить максимум 9 баллов. Величина > 3,5 считается патологической.

Так же при постановке диагноза БШ проводят: ЭКГ – скрининг; рентгенографию легких; фиброгастродуоденоскопию (ФГДС) – для выявления поражения желудка (атрофический гастрит, исключить язву); ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Показания для консультации специалистов:

- ✓ офтальмолога – при сухом конъюнктивите/кератоконъюнктивите;
- ✓ стоматолога – при рецидивирующем афтозном/грибковом стоматите;

- ✓ оториноларинголога – при паренхиматозном паротите/паренхиматозном сиаладените;
- ✓ невропатолога – при поражении ЦНС и периферической нервной системы;
- ✓ гастроэнтеролога – при поражении органов ЖКТ;
- ✓ нефролога – при поражении почек;
- ✓ пульмонолога – при поражении легких;
- ✓ онкогематолога – для исключения лимфопролиферативных заболеваний.

5. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Наиболее часто в ревматологической практике необходимо проводить дифференциальную диагностику между БШ и СШ в сочетании с ревматоидным артритом, системной склеродермией, СКВ, аутоиммунным гепатитом, первичным билиарным циррозом печени, аутоиммунным гепатитом. Сухость глаз и полости рта может быть следствием многих причин (таблица 2).

Таблица 2 – Дифференциальная диагностика поражений секретирующих эпителиальных желез при БШ

Симптомы	Нозология
Сухость глаз	
Дефицит водного слоя слезы	Сухой кератоконъюнктивит (БШ, СШ, саркоидоз)
Дефицит муцинового слоя слезы	Гиповитаминоз А, пемфигус, химические ожоги, синдром Стивена-Джонсона
Нарушение липидного слоя слезы	Блефарит
Эпителиопатия роговицы	Вирусное поражение, ношение контактных линз
Нарушение функции век	Дисфункция V черепного нерва
Сухость рта	
Прием лекарственных препаратов	Антидепрессанты (ингибиторы МАО, трициклические), нейролептики (особенно производные фенотиазина), седативные, транквилизаторы, противопаркинсонические (антихолинэргические), Н ₂ -гистаминоблокаторы, антигипертензивные, антигистаминные, антихолинэргические, диуретики
Психогенные факторы	Тревожное состояние, депрессия
Системные заболевания	БШ и СШ, саркоидоз, туберкулез, амилоидоз, сахарный диабет, панкреатит, гепатит, цирроз печени, болезнь Микулича, лимфомы, вирусные инфекции

Увеличение слюнных желез	
Обычно одностороннее	Бактериальная и вирусная инфекция, хронический сиалоаденит, обструкция, первичные неоплазмы (аденома, аденокарцинома, лимфома, смешанная опухоль СЖ)
Обычно двустороннее	Вирусные инфекции (Эпштейна-Барра, ВИЧ, герпес, цитомегаловирус, паратит), БШ и СШ, гранулематозные заболевания (туберкулез, саркоидоз, лепра), амилоидоз, гиперлипидемия, сахарный диабет, панкреатит, подагра, гепатит, цирроз печени, акромегалия, гипоменструальный синдром, анорексия, мультифокальный фиброз, болезнь Микулича, лимфомы

Ревматоидный артрит

Обоснование для дифференциальной диагностики: сухой синдром, суставной синдром, конституциональные симптомы.

Обследования: РФ, антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), С-реактивный белок (СРБ), рентгенография суставов кистей.

Критерии исключения диагноза: сухой синдром, нестойкий. Поражение суставов носит стойкий, прогрессирующий характер, развитие эрозивного артрита. АЦЦП позитивный.

Системная красная волчанка

Обоснование для дифференциальной диагностики: сухой синдром, поражение кожи, синдром Рейно, полиорганная патология, суставной синдром, конституциональные симптомы.

Обследования: антитела к двуспиральной ДНК, Анти-Sm (маркер системной красной волчанки и смешанных заболеваний соединительной ткани), антифосфолипидные антитела, АНФ, РФ.

Критерии исключения диагноза: выраженная системность поражения. Наличие антифосфолипидного синдрома (АФС), быстрый регресс сухого синдрома на фоне лечения кортикостероидными гормонами (ГК). Дискоидная эритемы на лице, груди и конечностях, энантема на твердом небе, неэрозивный артрит. Позитивность по антителам к двуспиральной ДНК, Анти-Sm, антифосфолипидным антителам.

Системная склеродермия

Обоснование для дифференциальной диагностики: сухой синдром, синдром Рейно, полисерозит, суставной синдром, конституциональные нарушения.

Обследования: антицентромерные антитела (АЦА), антисклеродермальные антитела к антигену Scl-70, АНФ, биопсия кожно-мышечного лоскута.

Критерии исключения диагноза: типичные изменения кожи и подкожной клетчатки (уплотнение, атрофия, нарушение пигментации), суставов (преобладание фиброзных изменений), ЖКТ. Рентгенологические признаки (остеолиз, резорбция концевых фаланг), кальциноз мягких тканей, позитивность по АЦА, анти-Scl-70, результат биопсии кожно-мышечного лоскута характерного для системной склеродермии.

Первичный билиарный цирроз печени, аутоиммунный гепатит

Обоснование для дифференциальной диагностики: сухой синдром, поражение печени, суставной синдром, конституциональные нарушения.

Обследования: антимитохондриальные антитела, иммунологические маркеры аутоиммунных гепатитов, биопсия печени.

Критерии исключения диагноза: клиника печеночной недостаточности. Сухой синдром нестойкий. Позитивность по антимитохондриальным антителам, иммунологическим маркерам аутоиммунных гепатитов; результат биопсии печени характерен для первичного билиарного цирроза печени, аутоиммунного гепатита.

Лимфопролиферативные заболевания (лимфомы)

Обоснование для дифференциальной диагностики: сухой синдром, увеличение слезных, СЖ, генерализованная лимфаденопатия, инфильтраты в легких.

Обследования: моноклональные иммуноглобулины, белок Бенс-Джонса в моче, пункционная биопсия слюнных/слезных желез, лимфоузлов.

Критерии исключения диагноза: признаки избыточной пролиферации – лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, инфильтраты в легких, почечная недостаточность, пурпура, лейкопения. Псевдотумор орбит. Позитивность по моноклональным иммуноглобулинам, белку Бенс-Джонса в моче; пункционная биопсия слюнных/слезных желез, лимфоузлов характерна для лимфом.

Мультифокальный фиброз, гранулематозные заболевания, поражения слюнных желез при сахарном диабете, гипоменструальный синдром, алкогольный цирроз печени, амилоидоз, саркоидоз, хронический рецидивирующий паренхиматозный и интерстициальный сиалоденит, бактериальные и вирусные паротиты, опухоли слюнных, слезных желез, ВИЧ, туберкулез

Обоснование для дифференциальной диагностики: сухой синдром, увеличение слезных и слюнных желез, образование инфильтратов в легких.

Обследования: маркеры аутоиммунного заболевания, биохимические показатели (глюкоза, трансаминазы, билирубин, креатинин), биопсия

околоушных, слезных, СЖ, серологические анализы вирусной инфекции, кровь на ВИЧ, кожные и лабораторные тесты на туберкулез, осмотры узких специалистов.

Критерии исключения диагноза: отсутствие содружественного поражения экзокринных желез, характерных сиалографических изменений, результатов биопсии, нетипичные внежелезистые проявления, особенности изменений лабораторных показателей, отрицательные иммунологические маркеры аутоиммунного заболевания.

Поражение глаз при БШ требует проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями и состояниями, которые рассматриваются в рамках синдрома «сухого глаза» (роговично-конъюнктивального ксероза) и/или сопровождаются снижением выработки слезы.

Следует исключить следующие заболевания и состояния: синдром «сухого глаза» при ношении контактных линз, возрастная атрофия слезных желез, длительный приема антихолинэргических препаратов, синдром «сухого глаза» климактерического генеза, глазной офисный и мониторный синдромы, кератоконъюнктивит аденовирусного и хламидийного генеза, герпетической кератита.

Синдром «сухого глаза» климактерического генеза развивается после 55 лет, чаще на фоне патологического климакса. В основе его развития лежит дефицит эстрогенов, который способствует снижению выработки муцинов. Это нарушает стабильность прероговичной слезной пленки и приводит к развитию симптомов роговично-конъюнктивального ксероза.

«Глазной офисный», «глазной мониторный» синдромы возникают в результате воздействия на прероговичную слезную пленку, а также эпителий роговицы и конъюнктивы таких артефициальных факторов, как кондиционированный или подогретый тепловентиляторами воздух, электромагнитное излучение от работающих экранов компьютерных систем. Пациентов беспокоят чувство «инородного тела» за веками, периодический глазной дискомфорт, быстрая утомляемость и возникновение желания закрыть глаза.

Перенесенные аденовирусный, хламидийный кератоконъюнктивиты или герпетический кератит сопровождаются замедленным восстановлением эпителиальной мембраны роговицы. Вследствие этого пациентов длительное время беспокоят чувство «инородного тела» в глазу, медленное восстановление зрительной работоспособности, особенно при работе с мониторами компьютерных систем.

Исключить БШ при схожей офтальмологической картине помогают отсутствие сопутствующего поражения СЖ, системных проявлений, а также нормальные результаты иммунологического и инструментального обследований.

6. ЛЕЧЕНИЕ

На *амбулаторном* этапе лечения находятся пациенты с БШ без тяжелого поражения глаз, СЖ, почек, легких, нервной системы. Терапия состоит из немедикаментозных и медикаментозных методов лечения.

Немедикаментозное лечение:

- избегать ситуаций, усиливающих сухость слизистых оболочек: сухой или кондиционированный воздух, сигаретный дым, сильный ветер, длительная зрительная (особенно компьютерная), речевая или психоэмоциональная нагрузка;
- ограничить применение препаратов (диуретики, трициклические антидепрессанты, бета-блокаторы, антигистаминные) и определенных раздражающих веществ (кофе, алкоголь, никотин) усугубляющих сухость слизистых оболочек;
- частое употребление небольших количеств воды или не содержащей сахара жидкости;
- вкусовая и механическая стимуляция саливации с использованием жевательной резинки и леденцов без сахара;
- скрупулезная гигиена полости рта (использование зубной пасты и ополаскивателей с фторидами, тщательный уход за зубными протезами), регулярное посещение стоматолога обязательно с профилактической целью относительно прогрессирующего кариеса и периодонтита;
- терапевтические контактные линзы могут служить дополнительной протекцией эпителия роговицы;
- ношение очков с затемненными стеклами для уменьшения светобоязни;
- применение точечной окклюзии входных отверстий носослезного канала: временной (силиконовые или коллагеновые пробки) или чаще перманентной (прижигание или хирургическое вмешательство);
- исключать инсоляцию вследствие плохой переносимости и частого развития фотодерматозов; нежелательно длительное пребывание в районах с сухим, жарким климатом;
- для профилактики остеопороза лицам, долго получающим малые дозы ГК и интенсивную терапию (пульс-терапия ГК и цитостатиками, сочетание экстракорпоральных методов лечения с пульс-терапией), рекомендуют употреблять пищу с высоким содержанием кальция;
- назначается физиологически полноценная диета с достаточным количеством витаминов; рекомендуется 5-6 разовое питание;
- в рацион включают продукты, обладающие слюногонным эффектом (лимон, фрукты, пряности, хрен, горчицу).

Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне:

Лечение проводится в зависимости от наличия железистых и внежелезистых проявлений заболевания. Основу медикаментозной терапии составляют ГК и цитостатики (или аминоксинолиновые препараты).

Лечение железистых проявлений БШ

1. Локальная терапия сухого синдрома (увлажняющие заместители, иммуномодулирующие препараты), стимуляторы эндогенной секреции слюнных и СЖ.

Для улучшения саливации и терапии СКК возможно применение препаратов системного действия (малые дозы ГК и хорамбуцил, ритуксимаб).

2. Для замещения объема слезы пациентам следует 3-4 и более раз в день использовать заменители слезы, содержащие 0,1-0,4% гиалуронат натрия, 0,5-1% гидроксипропилметилцеллюлозу, 0,5-1% карбоксиметилцеллюлозу, 0,1-3% декстран 70. При необходимости интервал между закапыванием капель может быть сокращен до 1 часа. Препараты без консервантов позволяют избежать раздражения глаз. Для пролонгирования эффекта возможно использование препаратов искусственной слезы большей вязкости. Такие препараты лучше применять на ночь из-за возникновения эффекта помутнения зрения.

3. Локальное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП – 0,1% индометацин, 0,1% диклофенак натрия) уменьшает дискомфортные ощущения в глазах, однако, может провоцировать повреждения роговицы.

4. Приемлемым считается локальное применение ГК короткими курсами (до двух недель) при обострении СКК. Потенциальные побочные эффекты, повышение внутриглазного давления, развитие катаракты, ограничивают длительность применения ГК.

5. Использование препаратов-заменителей слюны на основе муцина и карбоксиметилцеллюлозы восполняет ее смазывающие и увлажняющие функции, особенно во время ночного сна.

6. Для стимуляции остаточной секреции слюнных и СЖ системно применяются агонисты М1 и М3 мускариновых рецепторов: пилокарпин 5 мг 4 раза в день.

7. У пациентов со значительным увеличением околоушных, поднижнечелюстных слюнных и СЖ, рецидивирующим характером паренхиматозного сиалоаденита противопоказана рентгенотерапия ввиду значительного нарастания сухости и увеличения риска развития лимфом.

8. Облегчение сухости верхних дыхательных путей (ринит, синусит, ларингит, бронхит) достигается при приеме ацетилцистеина в терапевтических дозах.

9. При диспареунии, обусловленной недостаточной лубрикацией, помимо местного использования лубрикантов, в постменопаузальном периоде показано локальное и системное применение эстрогенов.

10. Учитывая высокую частоту развития кандидозной инфекции при наличии сухого синдрома, показано локальное и системное противогрибковое лечение (нистатин, клотримазол, флуконазол).

11. При поражении ЖКТ используют ингибиторы Н⁺-К⁺-АТФ-азы, ферментативные препараты, урсодезоксихолевую кислоту.

Лечение внежелезистых системных проявлений БШ

1. Для лечения системных внежелезистых проявления БШ используются ГК; алкилирующие цитостатические (хлорамбуцил, циклофосфамид), биологические (ритуксимаб) препараты.

2. Пациентам с рецидивирующими сиаладенитами и минимальными системными проявлениями, такими как суставной синдром, назначают ГК в малых дозах либо НПВП.

3. Пациентам с конституциональными, мышечно-суставными симптомами могут назначаться гидроксихлорохин, метотрексат, азатиоприн, лефлунамид, сульфасалазин, циклоспорин.

4. При значительном увеличении больших СЖ (после исключения лимфомы), диффузной инфильтрации малых СЖ, отсутствии признаков тяжелых системных проявлений, умеренных и значительных сдвигах показателей лабораторной активности необходимо назначение малых доз ГК в сочетании с хлорамбуцил.

5. При лечении васкулита (криоглобулинемический гломерулонефрит, поражение периферической и центральной нервной системы, рецидивирующая пурпура и язвенно-некротическое поражение кожи) назначается циклофосфамид. В комбинации с малыми дозами ГК циклофосфамид применяется при не угрожающих жизни системных проявлениях заболевания (рецидивирующая криоглобулинемическая пурпура, смешанная моноклональная криоглобулинемия, сенсорно-моторная полинейропатия).

Перечень основных лекарственных препаратов, применяемых при БШ представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Перечень основных лекарственных средств

Фармакологическая группа	Международное непатентованное наименование лекарственных средств	Способ применения
ГК препараты	Метилпреднизалон	4-12 мг внутрь, ежедневно, длительно
	Преднизалон	5-15 мг внутрь, ежедневно, длительно
Цитостатические препараты	Циклофосфамид	200мг в/м 1 раз в неделю, в течение 3 месяцев с последующим переходом на 400 мг/месяц
	Хлорамбуцил	2-4 мг внутрь, ежедневно, длительно в течение года, затем 6-14 мг/неделю в течение нескольких лет.

Иммунодепрессанты	Гидроксихлорохин	200 мг внутрь, ежедневно, длительно
	Циклоспорин	Глазные капли, 0,05-0,1% , по 1 капле 2 раза в сутки, длительно
Моноклональные антитела	Ритуксимаб	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 500мг/50мл курсами: по 500мг/неделю в течение 4недель
Искусственная слеза	Искусственная слеза (0,1-0,4% гиалуронат натрия, 0,5-1% гидроксипропил-метилцеллюлозу, 0,5-1% карбоксиметилцеллюлозу, 0,1-3% декстран 70)	Глазные капли, 3-4 и более раза в день, длительно
НПВП	Диклофенак	Глазные капли 0,1%, 3-5 раза в день, 7-10 дней
м-Холиномиметик	Пилокарпин	5 мг 4 раза в день, длительно
муколитическое средство	Ацетилцистеин	200 мг внутрь, 3 раза в сутки, до 6 месяцев

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Показания для плановой госпитализации:

- массивное увеличение слюнных/слезных желез, обострение хронического сиаладенита;
- генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, фокусы лимфоидной инфильтрации в легких;
- лихорадка;
- клинические проявления васкулита, периферической и краниальной невропатии, наличие симптомов энцефаломиелополирадикулонейропатии, поражения почек, легких;
- нарастающая протеинурия (>0,5 г/сут), смешанная моноклональная криоглобулинемия, появление моноклональных иммуноглобулинов в сыворотке крови и их лёгких цепей в моче, снижение уровня С4;
- гематологические нарушения: анемия (гемоглобин <80 г/л), лейкопения <2,0 тыс./мкл, тромбоцитопения <100 тыс./мкл;

- желудочно-кишечная симптоматика (стойкие гастралгии, отрыжка, рвота);
- проведение пульс-терапии, инфузии препаратов генно-инженерной терапии.

Показания для экстренной госпитализации:

- тяжелые железистые и внежелезистые поражения БШ.

Алгоритм ведения пациента с БШ представлена на рисунке 4.

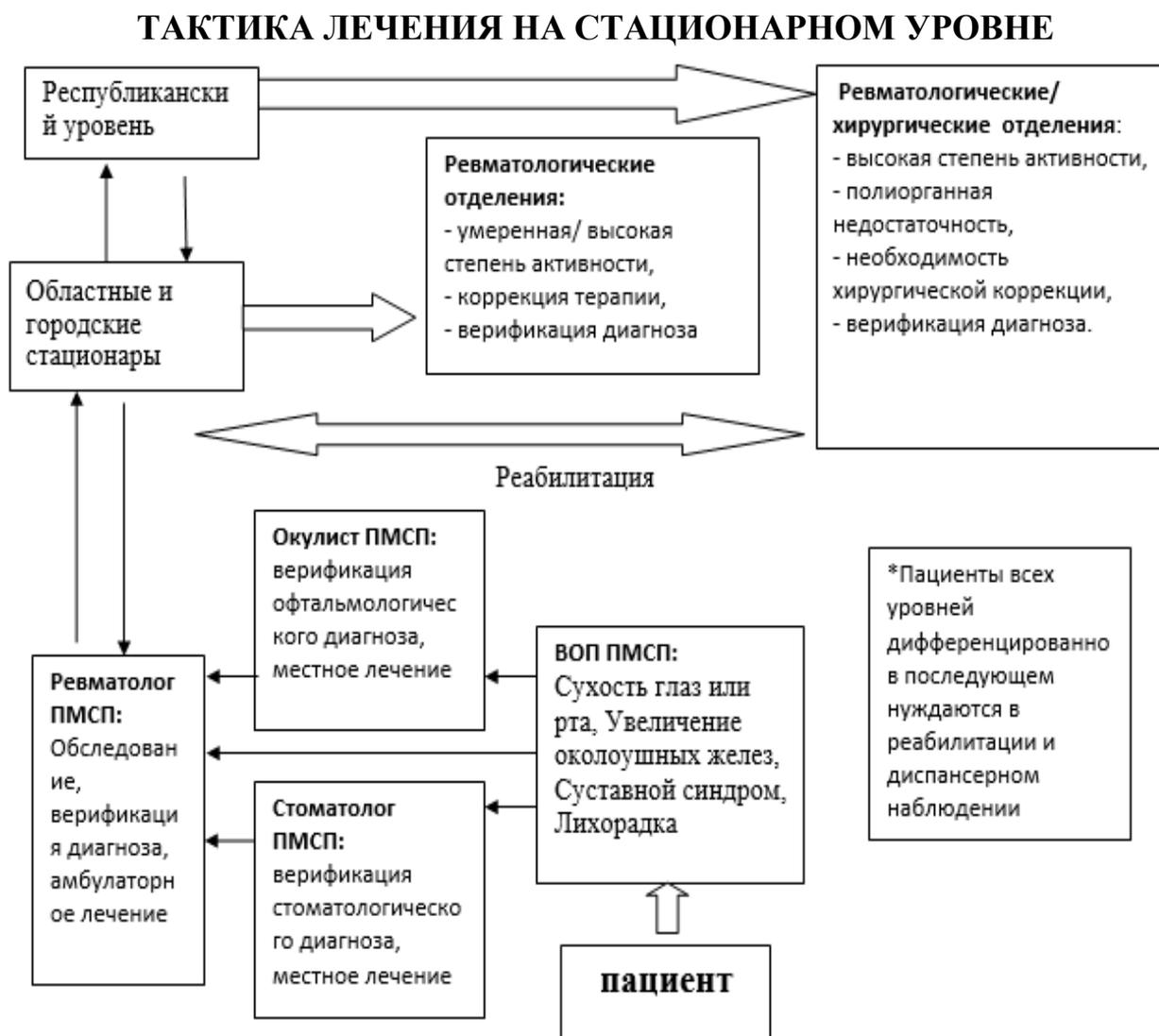


Рисунок 4 – алгоритм ведения пациента с БШ

Хирургическое вмешательство: показано при прободении роговицы при СКК, гнойном паротите с угрозой развития абсцесса или флегмоны околоушной железы, эндопротезировании тазобедренных/коленных суставов при остеонекрозе. Пациенты с терминальными проявлениями хронической почечной недостаточности нуждаются в проведении сеансов гемодиализа и последующей трансплантации почек.

Диспансеризация

Пациенты с БШ должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением ревматолога, стоматолога, офтальмолога. Осмотры проводятся не реже 1 раза в 3 месяца. Лабораторный мониторинг (биохимические и иммунологические показатели) осуществляются 1 раз в 3 месяца. При использовании цитостатических препаратов общий анализ крови делается не реже 1 раза в месяц, затем 1 раз в 2 месяца, а при применении комбинированной пульс-терапии – через 12 дней после каждого введения циклофосфида (для исключения развития тяжелой супрессии костного мозга).

7. ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика невозможна ввиду неясной этиологии заболевания. Вторичная профилактика направлена на предупреждение обострения, прогрессирования заболевания и своевременное выявление развивающихся лимфом. Она предусматривает раннюю диагностику и своевременно начатую адекватную терапию. Некоторые пациенты нуждаются в ограничении нагрузки на органы зрения, голосовые связки и исключении аллергизирующих факторов. Пациентам противопоказана вакцинация, лучевая терапия и нервные перегрузки. С большой осторожностью должны применяться электропроцедуры.

Обучение пациентов. Так как пациенты БШ имеют хроническое заболевание с неуклонной прогрессией на протяжении всей жизни, необходимо научить их как можно раньше улавливать возможные побочные проявления назначаемых препаратов и знать основные признаки обострения заболевания.

Индикаторы эффективности лечения:

- снижение клинико-лабораторной активности;
- замедление прогрессирования заболевания;
- предотвращение осложнений заболевания;
- улучшение качества жизни;
- предотвращение инвалидизации пациентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клиническая ревматология: руководство для практических врачей / Под ред. В. И. Мазурова. – СПб. : Фолиант, 2001.
2. Ревматология / Под редакцией академика РАН Е. Л. Насонова, 2017. – 464 с.
3. Диффузные болезни соединительной ткани: руководство для врачей / под ред. проф. В.И. Мазурова. – СПб. : Спец. лит, 2009. – 192 с.
4. Пайл, К. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход / К. Пайл, Л. Кеннеди Перевод с англ. / Под ред. Н. А. Шостак, 2011. – 368 с.
5. Ревматические заболевания. Т. III. Заболевания мягких тканей : [руководство] / под ред. Джона Х. Клиппела, Джона Х. Стоуна, Лесли Дж. Крофффорд, Пейшенс Х. Уайт ; пер. с англ. под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой, Ю. А. Олюнина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 336 с.
6. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome / C. H. Shiboski [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2017. – Vol. 69, № 1. – P. 35–45.
7. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants / T. E. Daniels [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2011. – Vol. 63. – P. 2021–30.
8. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry / J. P. Witcher [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2010. – Vol. 149. – P. 405–15.
9. Van Bijsterveld, O.P. Diagnostic tests in the Sicca syndrome / O. P. Van Bijsterveld // *Arch Ophthalmol.* – 1969. – Vol. 82. – P. 10–4.
10. Navazesh, M., Kumar, S. K. University of Southern California School of Dentistry. Measuring salivary flow: challenges and opportunities / M. Navazesh, S.K. Kumar // *J. Am. Dent. Assoc.* – 2008. – Vol. 139. – Suppl: 35S–40S.
11. Стерлинг, Дж Вест. Секреты ревматологии / Стерлинг Дж Вест. Изд-во «Бином», 2001 – 768 с.
12. New Treatment Guidelines for Sjögren's Disease / B. Frederick [et al.] // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2016. – Vol. 42, № 3. – P. 531–551.