

Болезнь(Синдром Шегрена)

приготовила доклад: Иванова П.О., группа 2710

Определение:

Хроническое аутоиммунное системное заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии, протекающее с поражением желез внешней секреции, главным образом слюнных и слезных, а также вовлечением в патологический процесс многих органов и систем.

Различают **первичный** (40 % случаев) и **вторичный** синдром Шегрена (при других заболеваниях, чаще всего при РА)



Эпидемиология:

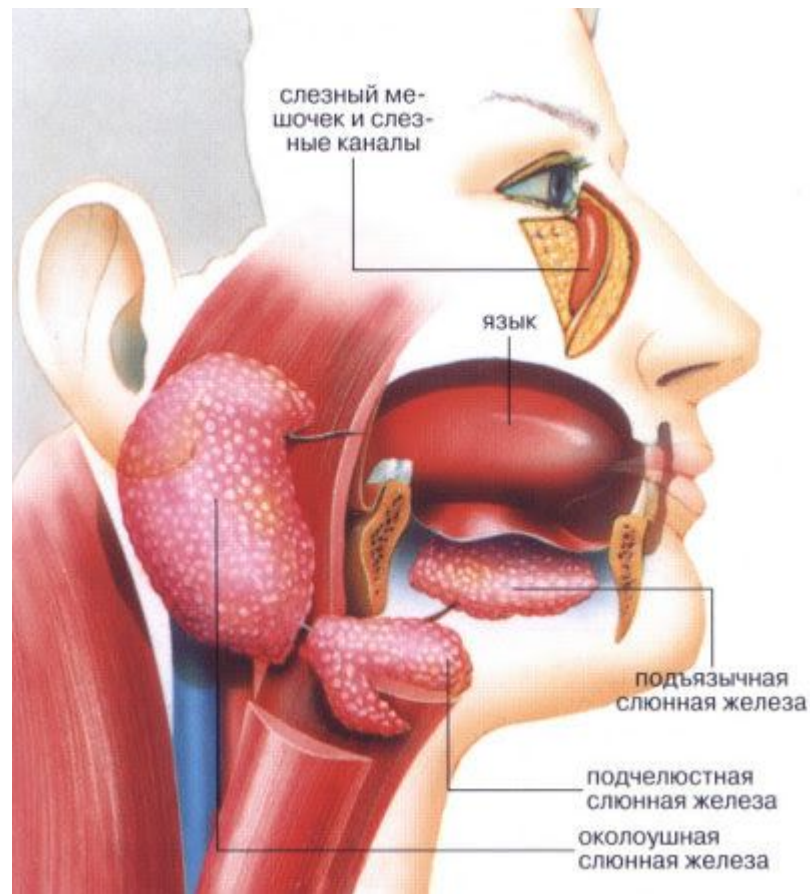
СС является вторым по распространенности аутоиммунным ревматическим заболеванием, распространенность которого составляет примерно 1% (диапазон 0.1–4.8%) и заболеваемость около 7 на 100 000 человеко–лет в группе риска. В общей сложности до 4 миллионов американцев имеют СС

При диагностике у здорового в остальном человека СС классифицируется как первичная СС

Женщины составляют подавляющее большинство пациентов с СС, при этом соотношение заболеваемости женщин и мужчин составляет примерно 9:1. Начало, как правило, наступает на 4-м или 5-м десятилетии жизни, но СС может возникнуть в любом возрасте

Патоморфология:

На раннем этапе в процесс вовлекаются мелкие протоки желез. При развитии заболевания железистая ткань атрофируется и замещается соединительной. Это приводит к нарушению функций пораженного органа. Нередко даже при отсутствии других выраженных симптомов синдрома Шегрена у пациентов отмечаются признаки воспаления слюнных желез.



Причины развития заболевания:

Причины возникновения патологии в настоящий момент до конца не установлены.

Наиболее вероятной считают теорию о патологической реакции иммунной системы, которая развивается в ответ на повреждение клеток ретровирусом (герпесом, ВИЧ и др.). Как вирусы, так и клетки эпителия, измененные под их воздействием, воспринимаются иммунной системой человека как чужеродные. Иммунная система защищает организм и вырабатывает антитела. Это и приводит к разрушению тканей железы. Нередко синдром Шегрена передается по наследству, встречается у родителей и детей, у близнецов.

Спровоцировать развитие патологии могут следующие факторы (нередко их комбинации):

- Стрессовые ситуации
- Вирусы
- Гормональные изменения

Клинические проявления:

- ксерофтальмия (сухость глаз)
- ксеростомия (сухость во рту)
- зуд, раздражения глаз, кератиты
- жалобы на усталость глаз
- эритему
- пленка на поле зрения
- ощущение липкой слизи в глазах за ночь, тяжело открыть глаза утром
- усталость
- артралгии
- артрит
- интерстициальный цистит
- невропатия
- васкулопатии
- лимфомы
- рак щитовидной железы

<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12325-017-0501-3>

Клинические проявления:

- симптомы легкой миопатии
- симптом Рейно ($\approx 40\%$)
- увеличение лимфатических узлов (20%)
- изменения в легких (до 20%)
- редко — лимфоцитарная пневмония, наличие узелковых образований в интерстиции, лимфома)
- изменения в почках (до 15%) : интерстициальный нефрит, канальцевый ацидоз, нефролитиаз
- панкреатит, увеличение печени, первичный билиарный цирроз
- аутоиммунный тиреоидит

<https://empendium.com/ru/chapter/B33.II.16.10.>

Клинические признаки:

Слюнные железы поражаются у всех больных по типу рецидивирующего паренхиматозного сиаладенита (чаще паротита), реже субмаксиллита в сочетании с сиалодохитом у четверти больных, или наблюдается постепенное увеличение околоушных/поднижнечелюстных слюнных желёз, крайне редко малых слюнных желёз слизистой полости рта.

Различной степени тяжести сухой конъюнктивит/кератоконъюнктивит (снижение слёзовыделения по стимулированному тесту Ширмера $< 10\text{мм/}$ за 5 минут, дистрофия эпителия конъюнктивы и роговицы I-III степени, нитчатый кератит, ксероз роговицы) присутствует у всех больных в зависимости от длительности течения и определяемой стадии развития заболевания. Язва с возможной перфорацией роговицы является серьезным осложнением текущего сухого кератоконъюнктивита.

Хейлит, рецидивирующий афтозный/грибковый стоматит, сухо
й
субатрофический/атрофический ринофаринголарингит являются основными проявлениями поражений слизистой оболочки полости рта.

Поражение эпителия желчевыводящих путей и канальцевого аппарата почек с формированием билиарных поражений печени и канальцевого ацидоза.
Внежелезистые системные проявления

Артралгии наблюдаются у 70% больных. У трети больных встречается рецидивирующий неэрозивный артрит, преимущественно мелких суставов

Гипергаммаглобулинемическая пурпура, являющаяся клиническим признаком лимфоцитарного васкулита, и криоглобулинемическая пурпура, как проявление лейкоцитокластического (нейтрофильного, деструктивного) васкулита, наблюдаются у трети больных. При втором типе васкулита нередко образуются язвы, преимущественно на голенях, реже на верхних конечностях и слизистой оболочке полости рта.

Интерстициальный нефрит, значительно реже наблюдается гломерулонефрит мезангиопролиферативного, мембранопротиферативного типа с развитием в некоторых случаях нефротического синдрома.

Поражение периферической нервной системы (сенсорная, сенсорно- моторная полинейропатия, множественная мононевропатия, мононевроит, радикулоневропатия, туннельная невропатия (редко)) наблюдается у трети больных с длительным течением заболевания и генерализованным васкулитом.

Диагностика:

Для диагностики паренхиматозного сиаладенита используют

1. сиалографию околоушной слюнной железы с омнипаком (обнаружение полостей >1 мм в диаметре характерно для паренхиматозного паротита) биопсию малых слюнных желёз нижней губы (обнаружение 100 и более клеток в поле зрения в среднем при просмотре не менее 4-х малых слюнных желёз является диагностичным).
2. биопсию увеличенных околоушных/поднижнечелюстных слюнных желез (с целью диагностики MALT-лимфомы)
3. сиалометрию (снижение стимулированной секреции слюны $<2,5$ мл/5 мин используют для объективизации степени ксеростомии)
4. УЗИ и МРТ слюнных желез (для оценки структуры, размеров и локализации внутрижелезистых лимфоузлов и паренхимы желез)

Для диагностики сухого кератоконъюнктивита используют

1. тест Ширмера (снижение слёзовыделения после стимуляции нашатырным спиртом менее 10 мм за 5 мин свидетельствует о гипофункции слезных желез)
2. окрашивание эпителия конъюнктивы и роговицы флюоресцеином и лиссаминовым зеленым (позволяет диагностировать повреждение эпителия конъюнктивы и роговицы)
3. определение стабильности слезной пленки по времени образования «сухих пятен» на роговице (в норме составляет более 10 сек). Время разрыва слезной пленки – это временной интервал между последним морганием и появлением первого «сухого пятна» разрыва в слёзной плёнке, окрашенной 0,1% раствором флюоресцеина

Лабораторные исследования:

Лейкопения является характерным признаком заболевания, часто ассоциирована с высокой иммунологической активностью и наличием антилейкоцитарных антител в крови.

Высокие цифры СОЭ выявляются у половины больных и, как правило, связаны с диспротеинемическими нарушениями (высокими цифрами общего белка и гипергаммаглобулинемией). Воспалительный характер СОЭ может быть следствием генерализованного васкулита, серозита, развития лимфом или присоединения вторичной инфекции.

Увеличение СРБ не характерно для БШ. Высокие цифры наблюдаются только при выпотном серозите, гломерулонефрите, деструктивном васкулите с развитием язвенно-некротических поражений, демиелинизирующей невропатии и агрессивных лимфом.

Ревматоидный и антинуклеарный фактор определяются у 95-100% больных БШ. Высокие цифры РФ характерны для больных, имеющих криоглобулинемический васкулит и морфологические признаки формирования MALT-ткани в слюнных/слезных железах и легких. Наиболее характерным типом свечения АНФ является крапчатый, реже выявляется гомогенный и периферический тип, антицентромерный и крайне редко встречается NUMA тип свечения.

Антитела к Ro/SS-A и La/SS-B ядерным антигенам при использовании иммуноферментного метода выявляются у 85-100% больных.

Одновременное обнаружение Ro и La антител наиболее специфично для БШ, но наблюдается у 40-50% больных, в остальных случаях обнаруживаются только Ro и крайне редко только La антитела. Ro антитела часто выявляются у больных с различными вариантами СШ (РА, СКВ, ССД, ПБЦ, ХАГ), что затрудняет дифференциальную диагностику и требует дополнительных методов исследования. La антитела более специфичны для заболевания.

Криоглобулины выявляются у трети больных БШ, и у 40% из них определяется II тип криоглобулинемии (смешанная моноклональная криоглобулинемия). В отличие от больных с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с HCV инфекцией, у больных БШ отсутствует связь с вирусами гепатита В и С.

Снижение С4 компонента комплемента является прогностически неблагоприятным признаком, влияющим на выживаемость больных при этом заболевании, и отражает активное течение криоглобулинемического васкулита, также как и является предиктором возможного развития лимфопролиферативного заболевания.

Поликлональная гипергаммаглобулинемия, преимущественно за счёт увеличения IgG и IgA, реже IgM, встречается у 50-60% больных. Моноклональные иммуноглобулины, чаще М класса, в сыворотке крови и их легкие цепи в моче (белок Бенс-Джонса) выявляются у 20% больных БШ. У 50-60% больных при обнаружении моноклональной секреции иммуноглобулинов удаётся диагностировать НХЛ.

Отечественные критерии диагноза(2001 г)

I. Сухой кератоконъюнктивит

- 1) снижение слезоотделения по тесту Ширмера < 10мм за 5 минут
- 2) окрашивание эпителия роговицы/конъюнктивы флюоресцеином (I-IIIст.)
- 3) снижение времени разрыва прекорнеальной слезной плёнки < 10 секунд

II. Паренхимотозный сиаладенит

- 1) Сиалометрия стимулированная < 2,5 мл за 5 мин
- 2) Сиалография - обнаружение полостей > 1 мм

БШ основана на выявлении у больных одновременного поражения глаз и

- 3) Очагово-диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация в биоптатах малых слюнных желез (≥ 2 фокусов* в 4 мм²)

III. Лабораторные признаки аутоиммунного заболевания

- 1) Положительный РФ или

- 2) Положительный АНФ или

- 3) Наличие анти-SSA/Ro и (или) анти-SSB/La антиядерных антител

Классификационные критерии синдрома Шёгрена (Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance = SICCA, 2012г)

1. Наличие анти-SSA/Ro и (или) анти-SSB/La антиядерных антител *или* позитивный РФ и АНФ
2. В биоптате малых слюнных желез – очаговая лимфоцитарная инфильтрация (≥ 1 фокус в 4 мм²)
3. Сухой кератоконъюнктивит - ≥ 3 балла по шкале окраски глазного эпителия флюоресцеином и лиссаминовым зелёным* (исключить антиглаукомные глазные капли, угнетающие продукцию внутриглазной жидкости, операции на роговице и блефаропластику).

Заболевание может быть классифицировано как синдром Шёгрена при соответствии двум из трёх пунктов критериев при исключении: облучения головы и шеи, HCV-инфекции, ВИЧ-инфекции, саркоидоза, амилоидоза, IgG4-связанного заболевания, РА, СКВ, ССД и других аутоиммунных заболеваний.

Лечение:

Цели лечения.

Достижение клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

Улучшение качества жизни больных.

Предотвращение развития опасных для жизни проявлений заболевания

(генерализованный язвенно-некротический васкулит, тяжёлые поражения центральной и периферической нервной системы, аутоиммунные цитопении, лимфопролиферативные заболевания).

Нефармакологические подходы к сухому синдрому

1. Избегать ситуаций, усиливающих сухость слизистых оболочек: сухой или кондиционированный воздух, сигаретный дым, сильный ветер, длительная зрительная (особенно компьютерная), речевая или психоэмоциональная нагрузка.

2. Ограничить применение препаратов, усугубляющих сухость (диуретики, трициклические антидепрессанты, бета-блокаторы, антигистаминные), и определенных раздражающих веществ (кофе, алкоголь, никотин).

3. Частое употребление небольших количеств воды или не содержащей сахара жидкости облегчает симптомы сухости рта. Полезна вкусовая и механическая стимуляция саливации с использованием жевательной резинки и леденцов без сахара.

4. Скрупулезная гигиена полости рта, использование зубной пасты и ополаскивателе

й

с фторидами, тщательный уход за зубными протезами, регулярное посещение стоматолога обязательно с профилактической целью относительно периодонтита.

5. Терапевтические контактные линзы могут служить дополнительной протекции

и

эпителия роговицы, однако, их ношение должно сопровождаться адекватным увлажнением и профилактической инстилляцией антибиотик

6. Применение точечной окклюзии входных отверстий носослезного канала: временной (силиконовые или коллагеновые пробки) или чаще перманентной (прижигание или хирургическое вмешательство).

1. Для лечения железистых проявлений используют локальную терапию сухого синдрома (увлажняющие заместители, иммуномодулирующие препараты), стимуляторы эндогенной секреции слюнных и слезных желез. Для улучшения саливации и терапии сухого кератоконъюнктивита возможно применение препаратов системного действия (малые дозы ГК и лейкокина, ритуксимаб (РТМ))

2. Для замещения объема слезы пациентам следует 3-4 и > раз в день использовать искусственные 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 слез 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. Глазные капли на основе сыворотки крови применимы для пациентов с непереносимостью искусственных слез или тяжелым, резистентным к лечению сухим кератоконъюнктивитом. Обязательно чередование с антибактериальными каплями

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

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

6. У пациентов со значительным увеличением околоушных,

поднижнечелюстных слюнных и слезных желез, рецидивирующим характером паренхиматозного сиалоаденита противопоказана их рентгенотерапия ввиду значительного нарастания сухости и увеличения риска развития лимфом

7. Офтальмологическая эмульсия Циклоспорина А (Restasis) рекомендуется для лечения сухого кератоконъюнктивита. Считается оптимальным назначением 0,05% глазных капель два раза в день в течение 6-12 мес. **(В)**.

8. Локальное применение НПВП (0,1% индометацин, 0,1% диклофенак) уменьшает дискомфортные ощущения в глазах, однако, может провоцировать повреждения роговицы **(С)**.

9. Приемлемым считается локальное применение ГК короткими курсами (до двух недель) при обострении сухого кератоконъюнктивита. **(С)**. Потенциальные побочные эффекты, повышение внутриглазного давления, развитие катаракты, ограничивают длительность применения ГК. Для локального применения лучше подходят Лотепреднол (Lotemax) и Римексолон (Vexol), не обладающие типичными побочными эффектами.

10. Для стимуляции остаточной секреции слюнных и слезных желез системно применяются агонисты M1 и M3 мускариновых рецепторов: пилокарпин (Salagen) 5 мг 4 раза в день или цевимелин (Evohas) 30 мг 3 раза в день.

11. Диквафозол, агонист пуриновых P2Y₂ рецепторов, стимулирует нежелезистую секрецию водного, муцинового и липидного компонента слезной пленки. Используется локально 2% раствор..

12. 2% офтальмологическая эмульсия ребамипида, повышающего количество муциноподобных веществ и слезной жидкости, улучшает повреждения роговицы и конъюнктивы.. Пероральный прием ребамипида (Мукоген) по 100 мг 3 раза в день улучшает симптомы сухости рта.

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

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

Лечение внежелезистых проявлений:

Для лечения системных внежелезистых проявления БШ используются ГК, алкилирующие цитостатические (лейкеран, циклофосфан), биологические (ритуксимаб) препараты.

- суставной синдром, назначают ГК в малых дозах
- при значительном увеличении больших слюнных желёз (после исключения лимфомы), диффузной инфильтрации малых слюнных желёз, отсутствии признаков тяжёлых системных проявлений, умеренных и значительных сдвигах показателей лабораторной активности необходимо назначение малых доз ГК в сочетании с лейкераном 2-4 мг/сут в течение года, затем 6-14 мг/неделю в течение нескольких лет
- При лечении васкулита (криоглобулинемический гломерулонефрит, поражение периферической и центральной нервной системы, рецидивирующая пурпура и язвенно-некротическое поражение кожи) назначается циклофосфан. В комбинации с малыми дозами ГК циклофосфан
- Внутривенный иммуноглобулин применяется в лечении агранулоцитоза, аутоиммунной тромбоцитопении, гемолитической анемии при БШ, а также у отдельных больных с выраженной сенсорной нейропатией при резистентности к терапии

Интенсивная терапия:

(пульс-терапия ГК, комбинированная пульс-терапия ГК и циклофосфаном, эфферентные методы терапии - криоаферез, плазмаферез, двойная фильтрация плазмы в сочетании с комбинированной пульс-терапией) должна использоваться при тяжелых и угрожающих жизни проявлениях БШ с целью купирования высокой иммуновоспалительной активности, изменения характера течения и улучшения прогноза заболевания

показания:

выпотной серозит
тяжелые лекарственные аллергические реакции
аутоиммунная гемолитическая анемия и тромбоцитопения
при наличии противопоказаний для проведения комбинированной пульс-терапии.

Пульс-терапия позволяет снизить дозу пероральных ГК и уменьшить частоту их побочных проявлений

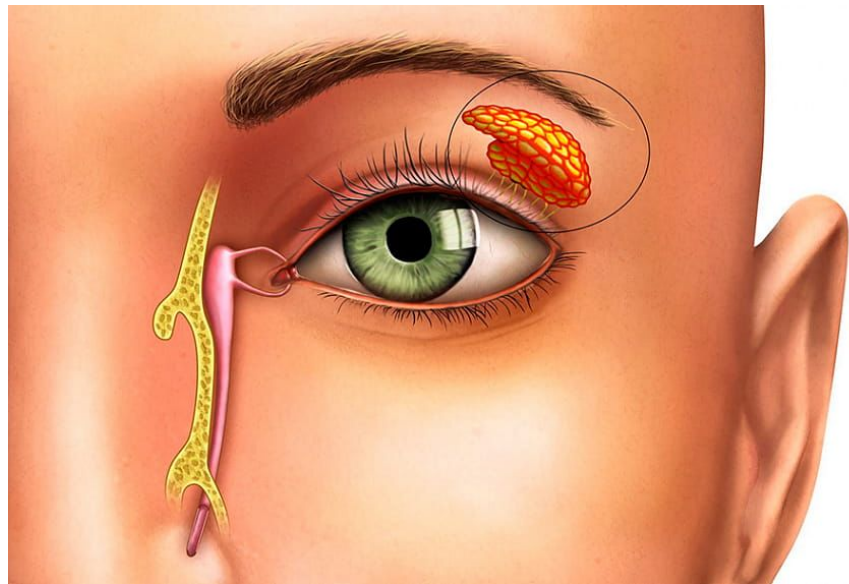
Применение генно-инженерных биологических препаратов

Применение анти-В клеточной терапии ритуксимабом (РТМ) позволяет контролировать системные внежелезистые проявления БШ и уменьшать функциональную железистую недостаточность. РТМ улучшает клиническое течение БШ без увеличения частоты побочных эффектов

Осложнения:

К основным осложнениям синдрома Шегрена относят:

- Васкулит – воспалительные процессы в сосудах
- Онкологические заболевания (в том числе лимфомы)
- Угнетение процессов кроветворения
- Вторичные инфекции



Мониторинг больных с синдромом Шегрена

В связи с повышенным риском развития неходжкинской лимфомы у больных синдромом Шегрена следует проводить регулярные осмотры данной группы пациентов (1 раз в 3 месяца), а также лабораторные исследования (белки плазмы крови с акцентом на моноклональный белок).

Предвестниками злокачественной лимфомы являются пурпура стойкое или рецидивирующее увеличение слюнных желез и лимфатических узлов, моноклональная гаммапатия, криоглобулинемия, концентрации С3 и/или С4 системы комплемента в плазме, уменьшение числа лимфоцитов $CD4^{+}$ и

отношения лимфоцитов $CD4^{+}/CD4^{-}$ в периферической крови. Подтверждением диагноза злокачественной лимфомы является иммуногистохимическое исследование биопсированной слюнной железы или биоптата лимфатического узла.

Дифференциальная диагностика:

Наиболее часто в ревматологической практике необходимо проводить дифференциальную диагностику между БШ и СШ в сочетании с РА, ССД, СКВ, аутоиммунным гепатитом, первичным билиарным циррозом печени.

Помимо БШ сухость глаз и полости рта может быть следствием многих причин. *Сухость глаз*

1) структурные нарушения слёзной плёнки

- дефицит водного слоя (сухой кератоконъюнктивит)

- дефицит муцина (гиповитаминоз А, пемфигус, химические ожоги, синдром Стивена- Джонса)

- дефицит жирового слоя (блефарит)

2) роговичная эпителиопатия (поражение V черепного нерва, ношение контактных линз) 3) дисфункция век

Дефицит слёз

1. Заболевания слёзных желёз Первичные

- врождённая алакримия
- приобретенная алакримия
- первичное заболевание слёзных желёз

Вторичные - саркоидоз

- ВИЧ
- реакция трансплантат против хозяина - ксерофтальмия

2. Слёзная обструкция

- трахома
- офтальмологическая рубцовая пузырчатка - синдром Стивена-Джонса
- ожоги

3. Рефлекторные нарушения - нейропатический кератит

- контактные линзы
- паралич лицевого нерва

Сухость рта

Лекарственные препараты (диуретики,
транквилизаторы, седативные, антихолинергические, антигистаминные)

Психогенные факторы (тревожное состояние, депрессия)

Системные заболевания (саркоидоз, туберкулёз, амилоидоз, сахарный диабет,
панкреатит, IgG4 склерозирующий сиалоаденит, лимфомы)

Дегидратация

Вирусные инфекции

антидепрессанты,

нейролептики,

Аплазия или недоразвитие слюнных желёз (редко) Облучение

Постменопауза

Белковое голодание

Увеличение слюнных и/или слёзных желез, характерное для многих заболеваний, входящих в круг дифференциальной диагностики БШ, может быть одно- или двухсторонним.

Двухстороннее:

Бактериальный/вирусный дакриoadенит

Гранулематозные поражения (туберкулез, саркоидоз)

Лимфопролиферативные заболевания

Идиопатическое воспалительное заболевание орбиты

Доброкачественная лимфоидная гиперплазия (MALT-дакриoadенит) IgG4-связанные заболевания (IgG4-связанный псевдотумор орбит и склерозирующий дакриoadенит)

Гистиоцитозы (ювенильная ксантогранулёма, ретикулогистиоцитоз)

Одностороннее

Бактериальный/вирусный дакриoadенит

Лимфопролиферативные заболевания с поражением слёзных желёз Первичные опухоли:

Эпителиальные (аденома, аденокарцинома)

Смешанные (ангиома, меланома)