



## Болезнь Шегрена

### Определение, принципы диагностики

Болезнь Шёгрена (БШ) – системное заболевание неизвестной этиологии, характерной чертой которого является хронический аутоиммунный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиаладенита с ксеростомией (воспаление слюнных желез) и сухого кератоконъюнктивита (сухость глаз).

Синдром Шёгрена (СШ) – аналогичное болезни Шёгрена поражение слюнных и слёзных желёз, развивающееся у 5-25% больных с системными заболеваниями соединительной ткани, чаще ревматоидным артритом, у 50-75% больных с хроническими аутоиммунными поражениями печени (хронический аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз печени) и реже при других аутоиммунных заболеваниях.

### Диагностика

- Слюнные железы поражаются у всех больных. Наблюдается постепенное увеличение околоушных/поднижнечелюстных слюнных желёз, крайне редко малых слюнных желёз слизистой полости рта.
- Различной степени тяжести снижение слёзовыделения присутствует у всех больных в зависимости от длительности течения и определяемой стадии развития заболевания. Язва на роговице является серьезным осложнением текущего «сухого глаза».
- «Заеда» в углах рта, повторяющийся стоматит, сухой атрофический ринит, ларингит, фарингит являются основными проявлениями поражений слизистой оболочки полости рта.
- Поражение эпителия желчевыводящих путей и канальцев почек.

Кроме поражения железистой ткани возможна другая сопутствующая патология.

- Боли в суставах и воспаление суставов.
- Высыпания на коже.
- Поражение почек.
- Поражение периферической нервной системы

Для диагностики паренхиматозного сиаладенита (воспаления слюнных желез) используют:

- сиалографию околоушной слюнной железы (обнаружение полостей >1 мм в диаметре характерно для паренхиматозного паротита);
- биопсию малых слюнных желёз нижней губы;
- биопсию увеличенных околоушных/поднижнечелюстных слюнных желёз;
- сиалометрию (снижение стимулированной секреции слюны <2,5 мл/5 мин);
- УЗИ и МРТ слюнных желёз (для оценки структуры, размеров и локализации внутрижелезистых лимфоузлов и паренхимы желёз).

Для диагностики сухого глаза (кератоконъюнктивита) офтальмологи используют тесты:

- тест Ширмера (снижение слёзовыделения после стимуляции нашатырным спиртом менее 10 мм за 5 мин свидетельствует о гипофункции слезных желез);
- окрашивание эпителия конъюнктивы и роговицы флюоресцеином и лиссаминовым зеленым (позволяет диагностировать повреждение эпителия конъюнктивы и роговицы);
- 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 присоединении сопутствующих системных поражений внутренних органов и бактериальной инфекции.
- Ревматоидный и антинуклеарный фактор определяются у 95-100% больных БШ.
- Антитела к Ro/SS-A и La/SS-B ядерным антигенам при использовании иммуноферментного метода выявляются у 85-100% больных.

Диагностика БШ основана на выявлении у больных одновременного поражения глаз и слюнных желёз, а также лабораторных признаков аутоиммунного заболевания (ревматоидный/антинуклеарный фактор, антитела к Ro/La ядерным антигенам).

### Лечение

Лечение проводится в зависимости от наличия железистых и внежелезистых проявлений, и иммуновоспалительной активности заболевания.

### Цели лечения

- Достижение клинко-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 (D).

- 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, усугубляющих сухость (диуретики, трициклические антидепрессанты, бета-блокаторы, антигистаминные), и определенных раздражающих веществ (кофе, алкоголь, никотин).
- 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.
- 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, однако, их ношение должно сопровождаться адекватным увлажнением и профилактической инстилляцией антибиотиков.
- Применение точечной окклюзии входных отверстий носослезного канала: временной (силиконовые или коллагеновые пробки) или чаще перманентной (прижигание или хирургическое вмешательство).

## Лечение железистых проявлений БШ.

- 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 лейкерана (С), ритуксимаб (РТМ)).
- 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.
- 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.
- Использование препаратов-заменителей слюны на основе муцина и карбоксиметилцеллюлозы восполняет её смазывающие и увлажняющие функции, особенно во время ночного сна (Oral balance гель, Biotene ополаскиватель, Salivart, Xialine).
- Учитывая высокую частоту развития кандидозной инфекции при наличии сухого синдрома, показано локальное и системное противогрибковое лечение (нистатин, клотримазол, флуконазол).

- У пациентов со значительным увеличением околоушных, поднижнечелюстных слюнных и слёзных желёз, рецидивирующим характером паренхиматозного сиалоаденита противопоказана их рентгенотерапия ввиду значительного нарастания сухости и увеличения риска развития лимфом.
- Офтальмологическая эмульсия Циклоспорина А (Restasis) рекомендуется для лечения сухого кератоконъюнктивита. Считается оптимальным назначение 0,05% глазных капель два раза в день в течение 6-12 мес.
- Локальное применение НПВП (0,1% индометацин, 0,1% диклофенак) уменьшает дискомфортные ощущения в глазах, однако, может провоцировать повреждения роговицы
- Приемлемым считается локальное применение ГК короткими курсами (до двух недель) при обострении сухого кератоконъюнктивита. 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.
- Для стимуляции остаточной секреции слюнных и слезных желез системно применяются агонисты М1 и М3 мускариновых рецепторов: пилокарпин (Salagen) 5 мг 4 раза в день или цевимелин (Evohac) 30 мг 3 раза в день.
- Диквафозол, агонист пуриновых P2Y2 рецепторов, стимулирует нежелезистую секрецию водного, муцинового и липидного компонента слезной пленки. Используется локально 2% раствор.
- 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.
- Облегчение сухости верхних дыхательных путей (ринит, синусит, ларингит, бронхит) достигается при приеме бромгексина или ацетилцистеина в терапевтических дозах.
- При диспареунии, обусловленной недостаточной лубрикацией, помимо местного использования лубрикантов, в постменопаузальном периоде показано локальное и системное применение эстрогенов.

### Лечение внежелезистых системных проявлений БШ.

- Для лечения системных внежелезистых проявления БШ используются ГК, алкилирующие цитостатические (лейкеран, циклофосфан), биологические (ритуксимаб) препараты.
- Больным с рецидивирующими сиалоаденитами и минимальными системными проявлениями, такими как суставной синдром, назначают ГК в малых дозах (преднизолон 5 мг в день или через день) либо НПВП.
- 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 .
- Длительный приём малых доз ГК в комбинации с лейкераном или циклофосфаном не только снижает частоту рецидивов паротита, приводит к нормализации размеров слюнных желёз, уменьшает показатели лабораторной активности,

улучшает клиническую симптоматику и замедляет прогрессирование многих системных проявлений заболевания, но и достоверно повышает саливацию, уменьшает частоту развития лимфом и увеличивает выживаемость больных БШ.

## 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 больные нуждаются в ограничении нагрузки на органы зрения, голосовые связки и исключении аллергизирующих факторов. Больным противопоказана вакцинация, лучевая терапия и нервные перегрузки. С большой осторожностью должны применяться электропроцедуры.

## Обучение пациентов.

Так как больные БШ имеют хроническое заболевание с неуклонной прогрессией на протяжении всей жизни, необходимо наладить тесный контакт с больными. Только при полном доверии пациента к врачу, он будет соблюдать рекомендуемую терапию. Необходимо научить пациента как можно раньше улавливать возможные побочные проявления назначаемых препаратов и знать основные признаки обострения заболевания.