

Синдром Шегрена с дебютом в детском возрасте

М.И. Каледя, И.П. Никишина, А.Н. Латыпова

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», лаборатория ревматических заболеваний детского возраста с реабилитационной группой, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования: провести анализ демографических данных, особенностей клинической картины и результатов лабораторно-инструментального обследования у пациентов детского возраста с первичным и вторичным синдромом Шегрена (СШ).

Материалы и методы. В исследование включены пациенты, последовательно госпитализированные в детское отделение НИИР им. В.А. Насоновой в период с января 2013 по декабрь 2018 г., которым по итогам обследования верифицирован диагноз СШ.

Результаты. Диагноз СШ установлен у 30 пациентов, среди которых было только 5 (16,7%) мальчиков, соотношение мальчиков и девочек 1:5. По итогам обследования верифицированы следующие диагнозы: у 4 – первичный СШ, у 9 – системная красная волчанка (СКВ) с СШ, у 10 – ювенильный ревматический артрит с СШ, у 3 – смешанное заболевание соединительной ткани, у 3 – перекрестный синдром, у 1 – системная склеродермия. Медиана возраста дебюта ревматического заболевания (РЗ) составила 10,4 (7,0; 13,75) года. Медиана длительности болезни на момент верификации СШ – 3,0 (0,85; 4,4) года. Рецидивирующие паротиты наблюдались у 8 пациентов. Изолированное поражение слюнных желез выявлено у 24, сочетание с поражением слезных желез – у 6 пациентов. Сухой синдром диагностирован у 8 пациентов. У всех пациентов были системные проявления: конституциональные нарушения – 50%, суставной синдром – 83,3%, лимфаденопатия – 73,3%, кожный синдром – 60%, поражение легких – 23,3%. Из гематологических нарушений чаще фиксировались лейко/лимфопения – у 30%, поликлональная гипергаммаглобулинемия – у 26,7% пациентов. У всех больных выявлялся положительный антинуклеарный фактор (АНФ), 60% пациентов были позитивными по Ro-антителам, 56,7% – имели положительный ревматоидный фактор (РФ). Наиболее распространенным сочетанием иммунологических нарушений было наличие АНФ, РФ и анти-Ro-антител (40% пациентов). Объем проводимой терапии обосновывался ведущими проявлениями и активностью РЗ: нестероидные противовоспалительные препараты получали 66,7%, глюкокортикоиды – 80%, базисную противовоспалительную терапию метотрексатом – 46,7%, азатиоприном – 20%, гидроксихлорохином – 43,3%, микофенолата мопетилом – 10%, циклофосфаном – 3,4% пациентов. Опыт применения генно-инженерных биологических препаратов имели 66,7% пациентов.

Заключение. Раннее выявление СШ при РЗ у детей накладывает существенный отпечаток на выбор терапевтической тактики и прогноз. У детей СШ длительно не имеет клинических проявлений. Такие симптомы, как гипергаммаглобулинемия, положительный РФ без стойкого артрита, неспецифические поражения кожи, рецидивирующий паротит, должны настораживать врачей в плане развития СШ.

Ключевые слова: детский возраст, синдром Шегрена у детей, рецидивирующий неинфекционный паротит.

Для цитирования: Каледя М.И., Никишина И.П., Латыпова А.Н. Синдром Шегрена с дебютом в детском возрасте. Терапевтический архив. 2019; 91 (5): 54–60. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000189

Sjögren's syndrome with juvenile onset

M.I. Kaleda, I.P. Nikishina, A.N. Latypova

V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology, Pediatric Department, Moscow, Russia

Aim to analyze demographic data, clinical features and results of laboratory and instrumental examinations in children with primary and secondary Sjögren syndrome (SS).

Materials and methods. The study included all consequently patients, who hospitalized to the pediatric department of V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology from January 2013 to December 2018, which verified the diagnosis of the SS.

Results. The diagnosis of SS was established in 30 patients, among whom there were only 5 (16.7%) boys, the ratio of boys and girls was 1:5. According to the results of the examination, the following diagnoses were verified: 4 – primary SS, 9 – systemic lupus erythematosus with SS, 10 – juvenile rheumatoid arthritis with SS, 3 – mixed connective tissue disease, 3 – overlap syndrome, 1 – systemic sclerosis with SS. The median age of rheumatic disease onset was 10.4 (7.0; 13.75) years. The median of disease duration at the time of SS verification – 3.0 (0.85; 4.4) years. Recurrent parotitis were observed in 8 patients. 24 pts had isolated involvement of salivary glands, 6 – combined with lacrimal glands. Sicca syndrome was occurred in 8 patients. All patients had systemic manifestations: constitutional abnormalities – 50%, polyarthritis – 83.3%, lymphadenopathy – 73.3%, cutaneous involvement – 60%, pulmonary involvement – 23.3%. Of the hematological disorders, leuko/lymphopenia was more often recorded – in 30%, polyclonal hypergammaglobulinemia – in 26.7% of patients. ANA were detected in all cases, anti-Ro antibodies – 60%, a positive rheumatoid factor – 56.7% of patients. The most common combination of immunological disorders was the presence of ANA, RF and anti-Ro antibodies (40% of patients). The treatment for each patient was justified by the main manifestations and activity of rheumatic disease: 66.7% received nonsteroidal anti-inflammatory drugs, 80% – glucocorticoids, 46.7% – methotrexate, 20% – azathioprine, 43.3% – hydroxychloroquine, 10% – mycophenolatis mofetilum, 3.4% – cyclophosphamide. 66.7% of patients received the treatment of Biologics.

Conclusions. Early diagnosis of SS in children with rheumatic diseases significantly affects to the choice of treatment and prognosis. In children the SS has no clinical manifestations for a long time. Such symptoms as a hypergammaglobulinemia, positive RF without persistent arthritis, nonspecific skin lesions, recurrent parotid swelling may help to diagnosis of SS.

Keywords: childhood, Sjögren's syndrome in children, recurrent non-infectious parotitis.

For citation: Kaleda M.I., Nikishina I.P., Latypova A.N. Sjögren's syndrome with juvenile onset. Therapeutic Archive. 2019; 91 (5): 54–60. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000189

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
 РЗ – ревматические заболевания
 РФ – ревматоидный фактор
 СКВ – системная красная волчанка
 ССД – системная склеродермия

СШ – синдром Шегрена
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ФНО- α – фактор некроза опухоли- α
 ЮРА – ювенильный ревматический артрит

Синдром Шегрена (СШ) – системное аутоиммунное заболевание, характерной чертой которого является хронический воспалительный и лимфолиферативный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиалоаденита с ксеростомией и сухого кератоконъюнктивита с гипоакриемией [1, 2]. СШ – гетерогенное заболевание, клинические проявления которого варьируют от локальной симптоматики в области экзокринных желез до системных проявлений, включающих разнообразное поражение кожи, суставов, внутренних органов, нервной системы, широкий спектр гематологических и иммунологических нарушений [1, 2]. СШ – редкое заболевание, точные сведения о распространенности которого в мире отсутствуют. Известно, что распространенность первичного СШ среди населения Греции варьирует от 0,09 до 0,23%, в Великобритании – от 0,14 до 1,60%, в Словении – 0,60% [2]. Сведений о частоте встречаемости вторичного СШ достаточно мало. Согласно данным литературы, вторичный СШ развивается у 25% больных с различными ревматическими заболеваниями (РЗ), чаще ревматоидным артритом, у 50–75% больных с хроническими аутоиммунными заболеваниями печени (хронический аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз печени) и реже при других аутоиммунных заболеваниях [1].

У детей СШ – исключительно редкое и, вероятно, плохо диагностируемое состояние [3–5]. В Японии заболеваемость СШ составляет 0,04 на 100 тыс. детского населения [6]. По данным различных исследований, заболевание в 5–7 раз чаще встречается у девочек, чем у мальчиков [2, 3, 6, 7].

Как правило, верификация диагноза существенно запаздывает, поскольку вопрос о включении в круг дифференцируемых состояний у детей с СШ возникает только в случаях манифестных рецидивирующих паротитов и при выявлении высокого уровня аутоантител, нередко уже на этапе развития сухого синдрома [6, 8].

Диагностика у детей, особенно при отсутствии локальной симптоматики, проблематичнее в связи с трудностями сбора анамнеза в педиатрической практике и техническими сложностями выполнения ряда инструментальных обследований, включенных в критерии диагноза [5].

Важность своевременной диагностики и раннего начала терапии СШ обусловлена повышенным риском развития лимфолиферативных заболеваний [9]. Частота возникновения подобных жизнеугрожающих состояний увеличивается при большей длительности болезни. Согласно исследованию N.G. Singer и соавт., 5% взрослых пациентов с СШ отмечали появление первых признаков заболевания до 12-летнего возраста, что свидетельствует о большем риске развития в последующем онкопатологии при ювенильном дебюте СШ [10].

С учетом скудной органоспецифичной картины СШ у детей исследование особенностей клинической картины, иммунологических маркеров и уточнение необходимого спектра диагностических процедур, и интерпретация полученных данных для верификации диагноза в практике педиатра-ревматолога представляют, бесспорно, актуальную проблему.

Цель исследования – провести анализ демографических данных, особенностей клинической картины и результатов лабораторно-инструментального обследования у пациентов детского возраста с первичным и вторичным СШ.

Материалы и методы

В исследование включены все пациенты детского возраста, последовательно госпитализированные в детское отделение НИИР им. В.А. Насоновой в период с января 2013 по декабрь 2018 г., у которых верифицирован СШ. Всего выявлено 30 пациентов с установленным диагнозом СШ, соответствующим Российским диагностическим критериям, опубликованным в 2001 г. (табл. 1) [1].

Все пациенты госпитализированы с верифицированным ранее РЗ: 16 (53,4%) – ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), 12 (40%) – системная красная волчанка (СКВ), 1 (3,4%) – аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, 1 (3,4%) – неуточненное соединительно-тканное заболевание. Только у 3 (10%) пациентов до обращения в наш центр заподозрен СШ. Показания для проведения обследования на СШ: повторные эпизоды паротита либо подчелюстного лимфаденита в анамнезе, наличие гипергаммаглобулинемии, сочетание положительного антинуклеарного фактора (АНФ) с положительным ревматоидным фактором (РФ) и анти-Ro антителами, нетипичное течение суставного синдрома, не укладывающиеся в рамки обсуждаемого диагноза кожные высыпания, одновременное наличие и последовательная смена симптоматики нескольких РЗ. При подозрении на СШ пациентам назначали стоматологическое обследование [консультация стоматолога, сиалометрия, сиалография, ультразвуковое исследование (УЗИ) слюнных желез, у 14 пациентов – биопсия малой слюнной железы], офтальмологическое обследование (консультация окулиста, проведение теста Ширмера), исследование расширенной панели аутоантител.

Результаты

Среди пациентов было 5 (16,7%) мальчиков, соотношение мальчиков и девочек составило 1:5. По итогам обследования у больных верифицированы следующие диагнозы: у 4 (13,3%) – первичный синдром (болезнь) Шегрена, у 9 (30%) – СКВ с СШ, у 10 (33,3%) – ЮРА с СШ, у 3 (10%) – смешанное заболевание соединительной ткани,

Сведения об авторах:

Никишина Ирина Петровна – в.н.с., зав. лаб. ревматических заболеваний детского возраста с реабилитационной группой ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Латыпова Алия Наилевна – м.н.с. лаб. ревматических заболеваний детского возраста с реабилитационной группой ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Контактная информация:

Каледа Мария Игоревна – к.м.н., с.н.с. лаб. ревматических заболеваний детского возраста с реабилитационной группой ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», тел.: +7(499)614-44-69, +7(910)472-97-90; e-mail: kaleda-mi@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-0513-6826

Таблица 1. Российские диагностические критерии СШ, 2001 г.*

Симптом	Метод диагностики
I. Сухой кератоконъюнктивит	<ul style="list-style-type: none"> Снижение слезовыделения по тесту Ширмера <10 мм за 5 мин Окрашивание эпителия роговицы/конъюнктивы флюоресцином (I–III степени) Снижение времени разрыва пре-корнеальной слезной пленки <10 с
II. Паренхиматозный сиалоаденит	<ul style="list-style-type: none"> Сиалометрия стимулированная <2,5 мл за 5 мин Сиалография – обнаружение полостей >1 мм Очагово-диффузная лимфоги-стиоцитарная инфильтрация в биоптатах малых слюнных желез (≥2 фокусов** в 4 мм²)
III. Лабораторные признаки	<ul style="list-style-type: none"> Положительный РФ или Положительный АНФ или Наличие анти-SS A/Ro и(или) анти-SS B/La антиядерных антител

*Диагноз болезни Шегрена (первичный СШ) может быть поставлен при наличии критериев I и II и не менее одного признака из III критерия, при исключении других аутоиммунных заболеваний. СШ может быть поставлен при наличии четко верифицированного РЗ и одного из первых двух критериев.

**Фокус – скопление не менее 50 лимфоидных клеток в 4 мм² поверхности слюнной железы.

Таблица 2. Системные проявления, выявленные в исследуемой когорте

Клинические проявления	Число пациентов (%)
Конституциональные нарушения	15 (50)
Суставной синдром	25 (83,3)
Лимфаденопатия	23 (76,7)
Кожный синдром	18 (60)
Поражение легких	7 (23,3)
Поражение нервной системы	4 (13,3)
Поражение почек	2 (6,7)
Аутоиммунный тиреоидит	1 (3,4)
Аутоиммунный гепатит	1 (3,4)
Гематологические нарушения	
Лейко/лимфопения	9 (30)
Тромбоцитопения	4 (13,3)
Поликлональная гипергаммаглобулинемия	8 (26,7)

у 3 (10%) – overlap-синдром, у 1 (3,4%) – системная склеродермия (ССД) с СШ. Медиана возраста дебюта РЗ составила 10,4 (7,0; 13,75) года. Самый ранний дебют в нашей когорте ретроспективно выявлен у пациентки 17 лет, у которой начальные признаки заболевания в виде первого эпизода пароти-

тита зафиксированы в возрасте 1 года. Медиана длительности болезни на момент верификации СШ – 3,0 (0,85; 4,4) года. Среди пациентов с СКВ, госпитализированных в течение вышеуказанного временного интервала, доля тех, кто имел СШ, составила 14,3%, среди пациентов с серопозитивным ЮРА – 11,1%. У 5 (16,7%) пациентов семейный анамнез отягощен по различным РЗ, у 1 (3,4%) – по каждому псориазу, еще у 1 (3,4%) – по неспецифическому язвенному колиту. Случаев первичного/вторичного СШ в семьях не зарегистрировано.

Клинические проявления СШ, выявленные в нашей когорте пациентов, можно разделить на две группы: симптомы, связанные с поражением слюнных и слезных желез, и внежелезистые системные проявления.

Локальная симптоматика в виде рецидивирующих паротитов выявлена у 8 (26,7%) пациентов (2 – с первичным СШ). Только у 2 пациентов опухание слюнных желез отмечалось в дебюте заболевания. Всем детям проводилось стоматологическое обследование, включавшее осмотр стоматолога, УЗИ слюнных желез (30 пациентов), проведение сиалометрии (30 пациентов), сиалографии (28 пациентов), в 1 случае имелось противопоказание – аллергическая реакция на йодсодержащие препараты, в 1 – отказ родителей), 14 пациентам выполнена биопсия малой слюнной железы. По итогам стоматологического обследования изолированное поражение слюнных желез выявлено у 24 пациентов, сочетание с поражением слезных желез – у 6 пациентов. Характерные изменения по данным УЗИ отмечались у 100% пациентов (рис. 1). У всех пациентов, которым выполнялась сиалография, обнаружены типичные проявления СШ (рис. 2). Во всех случаях проведения биопсии диагноз подтвержден морфологически, характерным морфологическим признаком было наличие лимфоидной инфильтрации в биоптате. У 2 пациенток высокая нестабильность ядерного материала по данным биопсии потребовала дополнительного дифференциально-диагностического поиска, в ходе которого исключалось наличие лимфопролиферативного заболевания. Сухой синдром выявлен у 8 (26,7%) пациентов, из них повторные паротиты в анамнезе имели лишь четверо. Он сочетался с множественным кариесом, повышенной травматизацией слизистой оболочки ротовой полости, рецидивирующим кандидомикозом ротовой полости. Интересно отметить, что у пациентов с первичным СШ только в 1 случае были проявления сухого синдрома при давности заболевания около 4,5 лет.

У одной пациентки с СКВ и СШ дважды отмечались эпизоды односторонней ранулы, потребовавшие оперативного вмешательства (рис. 3, см. на цветной вклейке).

В группе наших пациентов наблюдался широкий круг системных проявлений (табл. 2).

В дебюте заболевания 50% пациентов имели конституциональные нарушения в виде слабости, снижения массы тела, субфебрилитета. В дальнейшем чаще всего присоединялся суставной синдром в виде симметричного полиартрита (83,3%) и лимфаденопатия (76,7%). Следует отметить, что у 4 пациентов, у которых мы диагностировали первичный СШ, суставной синдром не носил стойкий характер, по данным рентгенологического обследования не выявлено изменений, характерных для длительно текущего артрита. Интерстициальное поражение легких имелось у 23,3% пациентов, потребовавшее проведения дополнительного дифференциально-диагностического поиска (рис. 4). У одной пациентки с СКВ и СШ выявлен аутоиммунный гепатит, у другой с диагнозом ЮРА, серопозитивный по РФ и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) полиартрит – аутоиммунный тиреоидит.

Разнообразные изменения со стороны кожных покровов имелись у 60% пациентов: 37,7% – синдром Рейно, 31,0% – эритематозные высыпания, 30% – ливедоидные высыпания, 26,7% – капилляриты, 20,6% – фотодерматит, 13,3% – геморрагические высыпания, 10% – узловатая эритема. У двоих мальчиков с СКВ отмечались проявления Ro-ассоциированного кожного васкулита (рис. 5, см. на цветной вклейке). У одной пациентки с первичным СШ на протяжении заболевания зафиксированы неоднократные эпизоды ангулярной эритемы, сопровождавшейся выраженным общесистемным синдромом, артралгиями и высоким субфебрилитетом (рис. 6, см. на цветной вклейке).

Среди наших пациентов отмечались различные гематологические нарушения: тромбоцитопения – у 13,3%, лейко/лимфопения – у 30%, поликлональная гипергаммаглобулинемия – у 26,7%, с максимальным нарастанием уровня гаммаглобулинов сыворотки у одной пациентки с первичным СШ до 37% (норма 9,5–19,8 г/л) при общем белке 105 г/л (норма 66–87 г/л).

Выявленные иммунологические нарушения характеризовались разнообразием (табл. 3). У всех пациентов выявлялся положительный АНФ на культуре клеток Нер-2, у 50% в титре 1/1280, в большинстве случаев нуклеолярного (гомогенного и/или крапчатого) свечения. Позитивными по Ro-антителам были 58,6% пациентов, 55,2% пациентов имели положительный РФ.

Наиболее распространенным сочетанием иммунологических нарушений было наличие АНФ, РФ и анти-Ro-антител у 12 (40%) пациентов. У 4 пациентов с первичным СШ РФ выявлялся в достаточно низких титрах, не превышавших 2–3-кратного отклонения от верхней границы референсных значений, в 3 случаях сочетался с позитивностью по Ro-и La-антителам, в 1 случае – с позитивностью по Ro-антителам и антителам к рибонуклеопротеинам (анти-РНП).

По итогам обследования с учетом верификации СШ всем пациентам осуществлялась коррекция терапии с акцентом на активность основного заболевания (табл. 4).

С учетом активности РЗ и резистентности к «стандартной» терапии 20 (66,7%) пациентам назначены генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Принимая во внимание высокий риск лимфопрлиферации при СШ, обуславливающий относительные ограничения на применение ингибиторов фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), препаратами выбора были ритуксимаб или абатацепт. Опыт применения одного ГИБП имели 14 пациентов, двух ГИБП – 6 пациентов. Один (3,4%) пациент с СКВ в анамнезе получал терапию белимумабом, по 1 пациенту с диагнозом ЮРА ранее получали этанерцепт (3,4%) и адалимумаб (3,4%), причем выявление у них СШ явилось дополнительным аргументом для отмены терапии ингибиторами ФНО- α .

Обсуждение

В нашей работе суммирован опыт диагностики СШ с ювенильным дебютом, накопленный в лабораториях ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». С учетом небольшого количества публикаций по СШ у детей, сопоставление полученных нами результатов проводилось главным образом с данными по взрослым пациентам.

Дети и подростки, госпитализируемые в наше отделение, в подавляющем большинстве представляют ту категорию пациентов, у которых уже установлен диагноз РЗ и имеется опыт неуспешного лечения, иногда достаточно длительного и, как правило, поликомпонентного. В этой ситуации СШ относится к числу патологий, которые могут существенно

Таблица 3. Выявленные иммунологические нарушения в исследуемой когорте

Иммунологические нарушения	Число пациентов (%)
АНФ Нер-2	30 (100)
РФ	17 (56,7)
АЦЦП	7 (23,3)
Анти-ДНК	13 (43,3)
Анти-Ro-антитела	18 (60)
Анти-La-антитела	8 (27,6)
Анти-Sm	8 (27,6)
Антицентромерные антитела	1 (3,4)
Анти-РНП	9 (30)
Гипокомplementемия	5 (16,7)
Анти-Scl-70	1 (3,4)

Таблица 4. Проводимая терапия

Лекарственные препараты	Число пациентов (%)	
Глюкокортикоиды	Per os	24 (80)
	Внутривенно	13 (43,3)
НПВП		20 (66,7)
Болезнь-модифицирующие препараты	Метотрексат	14 (46,7)
	Азатиоприн	6 (20)
	Циклофосфан	1 (3,4)
	Микофенолата мофетил	3 (10)
	Гидроксихлорохин	13 (43,3)
Генно-инженерные биологические препараты	Ритуксимаб	13 (43,3)
	Абатацепт	10 (33,3)



Рис. 1. Характерные изменения околоушной слюнной железы при УЗИ у пациентки Д., 10 лет, с первичным СШ.

повлиять на прогноз и изменить терапевтическую тактику в связи с высоким риском лимфопрлиферативного заболевания, а также более раннего формирования органических повреждений. Таким образом, его выявление в ряде случаев оказывается решающим при выборе схемы терапии у конкретного пациента. Между тем среди наших пациентов СШ заподозрен по месту жительства только у 10% пациентов.

Для верификации диагноза СШ мы использовали Российские диагностические критерии 2001 г. [1]. ACR-EULAR классификационные критерии для болезни Шегрена, опу-

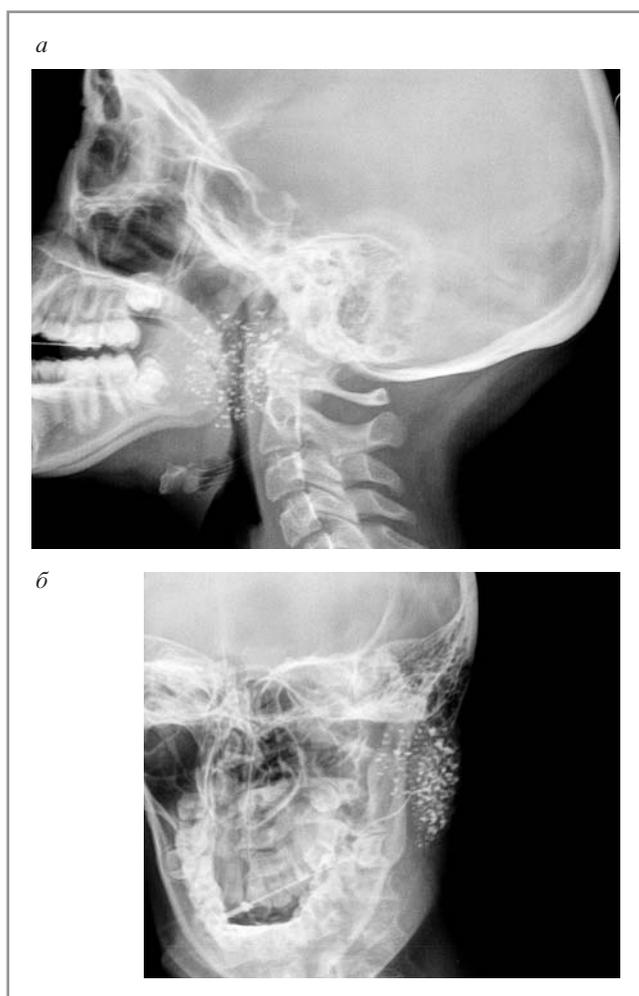


Рис. 2. Характерные изменения слюнной железы по данным сialogрафии при СШ у пациентки Б., 15 лет (а – боковая проекция, б – прямая проекция). Диагноз: ЮРА, полиартрит, серопозитивный по РФ в сочетании с СШ.

ликованные в 2016 г., сложны для применения в педиатрической практике в связи с тем, что не всем детям возможно выполнение биопсии малой слюнной железы (в нашем исследовании биопсия выполнена 46,7% пациентов), а также адекватное проведение нестимулированного теста Ширмера и нестимулированной секреции слюнной железы [11]. Спорной диагностической ценностью европейских и американских критериев для педиатрической практики отчасти можно объяснить низкую выявляемость СШ среди детей и подростков. В исследовании N. Yokogawa и соавт. продемонстрирована низкая диагностическая значимость критериев СШ для взрослых в педиатрической практике, в качестве дополнительных специфических критериев для детей авторы предлагают включение более характерного для детей рецидивирующего паротита и обязательное выполнение биопсии малой слюнной железы для выявления характерной морфологической картины при отсутствии клиники сухого синдрома [12]. Существенную помощь в диагностике при подозрении на СШ оказывают данные УЗИ слюнных желез, которые мы использовали в качестве скринингового метода у всех пациентов. В настоящее время включение УЗИ в диагностические критерии СШ достаточно широко обсуждается в литературе [13]. По данным нашего исследования, 100% пациентов, у которых верифицирован СШ, имели патогномичные ультразвуковые признаки.

Возраст дебюта РЗ в нашей группе фактически не отличался от данных других авторов, у которых этот диапазон варьировал от 9,3 до 12,6 года [3, 5]. Продолжительность заболевания от момента дебюта до диагностики СШ составила 3 года, что соответствует данным литературы [2, 3]. Абсолютное большинство составляли девочки, что также согласуется с данными других авторов [2, 3, 6, 7]. В общей сложности 23,3% наших пациентов имели родственников 1–2-й степени родства с другими аутоиммунными заболеваниями. Согласно источникам литературы, 30–35% родственников пациентов с СШ страдают различными аутоиммунными заболеваниями, высокая частота семейной агрегации подтверждается повышенным выявлением в семьях HLA-B8, HLA-Dw3, HLA-DR3, что является дополнительным аргументом в пользу гипотезы о том, что в некоторых случаях клинически отличные аутоиммунные болезни могут быть связаны общими механизмами генетической предрасположенности [14].

Рецидивирующий паротит в анамнезе имели 26,7% наших пациентов, из которых только у половины сформировался сухой синдром. В целом признаки сухого синдрома по итогам обследования выявлены у 26,7% пациентов при минимальных жалобах, что существенно меньше по сравнению с исследованиями у взрослых, согласно которым только около 1/3 пациентов в дебюте заболевания и даже спустя несколько лет могут не предъявлять стоматологических и офтальмологических жалоб, в том числе при подтвержденном паренхиматозном сиалоадените на сialogрамме и наличии сухого кератоконъюнктивита, выявленного с помощью объективных тестов [1–3, 5, 6]. Такие различия могут быть объяснены физиологическими причинами, обуславливающими более медленное формирование сухого синдрома при ювенильном дебюте по сравнению со взрослыми. Тем не менее субклиническое снижение функции слюнных желез приводит к более высокому риску кариеса и периодонтита у детей так же, как и у взрослых, что мы наблюдали в нашей клинической практике [1, 2, 6].

Спектр выявленных нами клинических проявлений показывает, что клинический фенотип СШ у детей очень вариателен в отличие от взрослых. Чаще всего в клинической картине у наших пациентов выявлялся суставной синдром, лимфаденопатия, общеконституциональные нарушения, что согласуется с результатами N. Yokogawa и соавт. [11].

В исследуемой когорте отмечался широкий спектр иммунологических нарушений. У всех пациентов обнаружен АНФ Нер-2 в высоком титре. Более половины пациентов имели положительный РФ и анти-Ro-антитела. Согласно сведениям, приведенным в публикации А. Фауаз и соавт., РФ выявляется у 36–74% пациентов и ассоциируется с внежелезистыми проявлениями заболевания, анти-Ro-антитела – у 50–70% пациентов, чаще молодого возраста с высокой активностью заболевания [15]. В исследовании M. Stiller и соавт. у детей с вторичным СШ по сравнению с первичным СШ чаще выявлялись положительный АНФ, РФ и анти-Ro-антитела [5]. Интересные данные приводят в своей публикации E. Theander и соавт. о том, что при первичном СШ аутоантитела, особенно АНФ и анти-Ro-антитела, могут присутствовать у пациентов за 18–20 лет до клинической манифестации СШ, т.е. обнаруживаться в детском и подростковом возрасте, являясь предикторами неблагоприятного прогноза [16].

СШ – аутоиммунное заболевание, имеющее много общих черт с другими РЗ за счет мультисистемности поражения и сходности иммунологических особенностей, а также преобладания лиц женского пола. По данным литературы, среди пациентов с СКВ 9–19% отвечают крите-

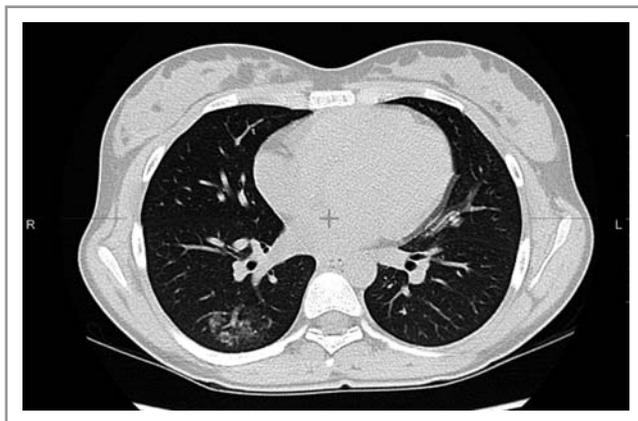


Рис. 4. Интерстициальное поражение легких, выявленное при мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки у пациентки М., 14 лет, с диагнозом: ЮРА, полиартрит, серопозитивный по РФ, с СШ.

риям СШ, при РА взрослых – 4–31% пациентов, при ССД – 14–20% [17]. В случаях необходимости проведения такого дифференциального диагноза в качестве окончательных аргументов выступают данные объективных инструментальных методов исследования (сиалометрия, сиалография, биопсия малой слюнной железы, исследование секрети слезных желез), что подтверждает наш опыт. Так, например, хотя серологическим признаком СШ является наличие анти-Ro-антител (60–70%) и анти-La-антител (50–60%), пациенты с СКВ также имеют эти антитела с частотой 40 и 15% соответственно [18]. Кроме того, вторичный СШ может сопутствовать СКВ, в нашей группе 30% пациентов имели диагноз СКВ, что составило 14,3% от всех пациентов с СКВ за этот период [18, 19]. В целом эти данные подтверждают результаты, опубликованные ранее для «взрослых» пациентов с СКВ и СШ, согласно которым распространенность СШ при СКВ составляет около 15% [20]. Они существенно расходятся с результатами, полученными при изучении СШ у детей в японской популяции, где в 65% случаев при СКВ выявлялся СШ [6]. Хотя

различий в активности СКВ у них не наблюдалось, однако имеются сведения о более высоком индексе повреждения в этой группе пациентов [20].

Принципиальных различий в дебюте при первичном и вторичном СШ в детской популяции, по данным литературы, не выявлено [2–5]. В нашем исследовании такой анализ не проводился, так же как и сравнение по гендерному признаку в связи со слабой с точки зрения возможностей статистического анализа репрезентативностью выборки.

Терапевтическая тактика определялась активностью основного заболевания, которая обусловила необходимость применения ГИБП у 66,7% пациентов. Выбор препарата основывался на существующих данных об эффективном применении в составе комплексной терапии у подобных пациентов ритуксимаба и абатацепта (несмотря на статус «of label»). Взятые за основу рекомендации заимствованы из опыта лечения СШ у взрослых пациентов [21, 22]. На настоящий момент подобные клинические рекомендации для детей отсутствуют, хотя необходимость их создания безусловно назрела.

Заключение

Раннее выявление СШ при РЗ у детей накладывает существенный отпечаток на выбор терапевтической тактики и прогноз. У детей СШ длительно не имеет клинических проявлений. Такие симптомы, как рецидивирующий паротит, гипергаммаглобулинемия, положительный РФ без стойкого артрита, сочетание положительного АНФ с положительным РФ и анти-Ro-антителами, не укладывающиеся в рамки обсуждаемого диагноза кожные высыпания, одновременное наличие и последовательная смена симптоматики нескольких РЗ, должны настораживать врачей в плане развития СШ. В обязательный спектр обследований при подозрении на СШ у детей необходимо включать УЗИ слюнных желез (в качестве скрининговой процедуры), стоматологическое и офтальмологическое обследования в соответствии с международными рекомендациями, определение расширенного спектра аутоантител.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Васильев В.И. Клиника, диагностика и дифференциальная диагностика болезни Шегрена. *Русский медицинский журнал*. 2008;16(10):638-48 [Vasiliev VI. Clinic, diagnosis and differential diagnosis of Sjogren's disease. *Rossiiskii medicinskii journal*. 2008;16(10):638-48 (In Russ.)].
2. Virdee S, Greenan-Barrett J, Ciurtin C. A systematic review of primary Sjögren's syndrome in male and paediatric populations. *Clin Rheumatol*. 2017;36:2225-36. doi: 10.1007/s10067-017-3745-z
3. Cimaz R, Casadei A, Rose C, Bartunkova J, Sediva A, Falcini F, et al. Primary Sjogren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey. *Eur J Pediatr*. 2003;162(10):661-5. doi: 10.1007/s00431-003-1277-9
4. Movva S, Carsons S. Review of pediatric Sjogren's syndrome. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014;27(3):111-46. doi: 10.1089/ped.2013.03 26
5. Stiller M, Golder W, Doring E, Biedermann T. Primary and secondary Sjogren's syndrome in children – a comparative study. *Clin Oral Investig*. 2000;4(3):176-82. doi: 10.1007/s007840000070
6. Tomiita M, Saito K, Kohno Y, Shimojo N, Fujikawa S, Niimi H. The clinical features of Sjögren's syndrome in Japanese children. *Acta Paediatr Jpn*. 1997 Apr;39(2):268-72. PubMed PMID: 9141270
7. de Souza TR, Silva IH, Carvalho AT, Gomes VB, Duarte AP, Leão JC, Gueiros LA. Juvenile Sjögren syndrome: distinctive age, unique findings. *Pediatr Dent*. 2012 Sep-Oct;34(5):427-30. Review. PubMed PMID:2321 1922
8. Hara T, Nagata M, Mizuno Y, Ura Y, Matsuo M, Ueda K. Recurrent parotid swelling in children: clinical features useful for differential diagnosis of Sjögren's syndrome. *Acta Paediatr*. 1992 Jun-Jul;81(6-7):547-9. PubMed PMID:1392371
9. Brito-Zerón P, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suárez-Cuervo C, Casanovas A, Rascón FJ, Qanneta R, Pérez-Alvarez R, Ripoll M, Akasbi M, Pinilla B, Bosch JA, Nava-Mateos J, Díaz-López B, Morera-Morales ML, Gheitis H, Retamozo S, Ramos-Casals M; SS Study Group, Autoimmune Diseases Study Group (GEAS), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI). Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):348-55. doi:10.1136/annrheumdis-2014-206418. Epub 2014 Nov 28. PubMed PMID: 25433020
10. Singer NG, Tomanova-Soltys I, Lowe R. Sjögren's syndrome in childhood. *Curr Rheumatol Rep*. 2008 Apr;10(2):147-55. Review. PubMed PMID: 18460271
11. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 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;76:9-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210571
12. Yokogawa N, Lieberman SM, Sherry DD, Vivino FB. Features of childhood Sjögren's syndrome in comparison to adult Sjögren's syndrome: considerations in establishing child-specific diagnostic criteria. *Clin Exp Rheumatol*. 2016 Mar-Apr;34(2):343-51. Epub 2016 Jan 20. PubMed PMID: 26812559
13. Mossel E, Delli K, van Nimwegen JF, Stel AJ, Kroese FGM, Spijker-vet FKL, Vissink A, Arends S, Bootsma H. EULAR US-pSS Study Group. Ultrasonography of major salivary glands compared with parotid and labial gland biopsy and classification criteria in patients with clinically suspected primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov;76(11):1883-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211250 Epub 2017 Jul 28. PubMed PMID: 28754802
14. Bolstad AI, Jonsson R. Genetic aspects of Sjögren's syndrome. *Arthritis Research & Therapy*. 2002;4:353-9. doi: 10.1186/ar599
15. Fayyaz A, Kurien BT, Scofield RH. Autoantibodies in Sjögren's Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(3):419-34. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.002
16. Theander E, Jonsson R, Sjöström B, Brokstad K, Olsson P, Henriksen G. Prediction of Sjögren's Syndrome Years Before Diagnosis and Identification of Patients With Early Onset and Severe Disease Course by Autoantibody Profiling. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Sep;67(9):2427-36. doi: 10.1002/art.39214. PubMed PMID:26109563
17. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Font J. The overlap of Sjögren's syndrome with other systemic autoimmune diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2007;36:246-55. doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.08.007
18. Hernández-Molina G, Zamora-Legoff T, Romero-Díaz J, Nuñez-Alvarez CA, Cárdenas-Velázquez F, Hernández-Hernández C, Calderillo ML, Marroquín M, Recillas-Gispert C, Ávila-Casado C, Sánchez-Guerrero J. Predicting Sjögren's syndrome in patients with recent-onset SLE. *Rheumatology*. 2013 Aug. 1;52(Issue 8):1438-42. doi: 10.1093/rheumatology/ket141
19. Manoussakis M, Georgopoulou C, Zintzaras E, et al. Sjögren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004;50:882-91. doi: 10.1002/art.20093
20. Baer A, Maynard J, Shaikh F, et al. Secondary Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus defines a distinct disease subset. *J Rheumatol*. 2010;3:1143-9. doi: 10.3899/jrheum.090804. Epub 2010 Apr 1
21. Valim V, Trevisani VF, Pasoto SG, et al. Recommendations for the treatment of Sjögren's syndrome. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55:446-57. doi: 10.1016/j.rbre.2015.08.002
22. Carsons SE, Vivino FB, Parke A, Carteron N, Sankar V, Brasington R, Brennan MT, Ehlers W, Fox R, Scofield H, Hammitt KM, Birnbaum J, Kassan S, Mandel S. Treatment Guidelines for Rheumatologic Manifestations of Sjögren's Syndrome: Use of Biologic Agents, Management of Fatigue, and Inflammatory Musculoskeletal Pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Apr;69(4):517-27. doi: 10.1002/acr.22968 Epub 2017 Mar 3. Review. PubMed PMID: 27390247

Поступила 18.12.2018