

О. В. Ясенович

**ВНЕЖЕЛЕЗИСТЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ У
ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ СИНДРОМОМ ШЕГРЕНА**

Научный руководитель канд. мед. наук, доц. О. П. Сирош

2-я кафедра внутренних болезней,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

O. V. Yasenovich

**EXTRAGLANDULAR MANIFESTATIONS AND OUTCOMES IN PATIENTS
WITH PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME**

Tutor MD, associate professor O. P. Sirosh

Department of Internal medicine №2,

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В статье представлены результаты анализа внежелезистых проявлений и частоты встречаемости лимфопролиферативных заболеваний у пациентов с первичным синдромом Шегрена. Установлено, что в исследуемой группе из внежелезистых проявлений преобладают поражения суставов и почек. За период наблюдения зарегистрировано 2 случая развития лимфомы. Приведен клинический пример развития диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы у пациентки с первичным синдромом Шегрена.

Ключевые слова: первичный синдром Шегрена, внежелезистые проявления, лимфома.

Resume. The article presents the results of an analysis of extraglandular manifestations and the incidence of lymphoproliferative diseases in patients with primary Sjögren's syndrome. The study found out that damage of joints and kidneys are the most frequent extraglandular manifestations. During the observation period 2 cases of lymphoma occurred. A clinical case of the development of diffuse B-cell large cell lymphoma in a patient with primary Sjogren's syndrome presented.

Keywords: primary Sjogren's syndrome, extraglandular manifestations, lymphoma.

Актуальность. Первичный синдром Шегрена (ПСШ) – хроническое аутоиммунное системное заболевание соединительной ткани неизвестной этиологии, протекающее с поражением желез внешней секреции, главным образом слюнных и слезных, а также с вовлечением в патологический процесс многих органов и систем [2]. По данным литературы [2], большинство пациентов с ПСШ имеют внежелезистые проявления заболевания, включающие поражения суставов, мышц, сосудов, легких, почек, нервной системы и лимфатических узлов. Из вышеизложенного следует, что при ПСШ важна не только оценка присутствия симптомов сухости глаз и полости рта, но и внежелезистых проявлений заболевания. Также известен факт высокой частоты встречаемости неходжкинских лимфом при первичном синдроме Шегрена, предрасположенность к развитию которых заложена в патогенезе заболевания.

Цель: изучить внежелезистые проявления и исходы заболевания у пациентов с первичным синдромом Шегрена.

Задачи:

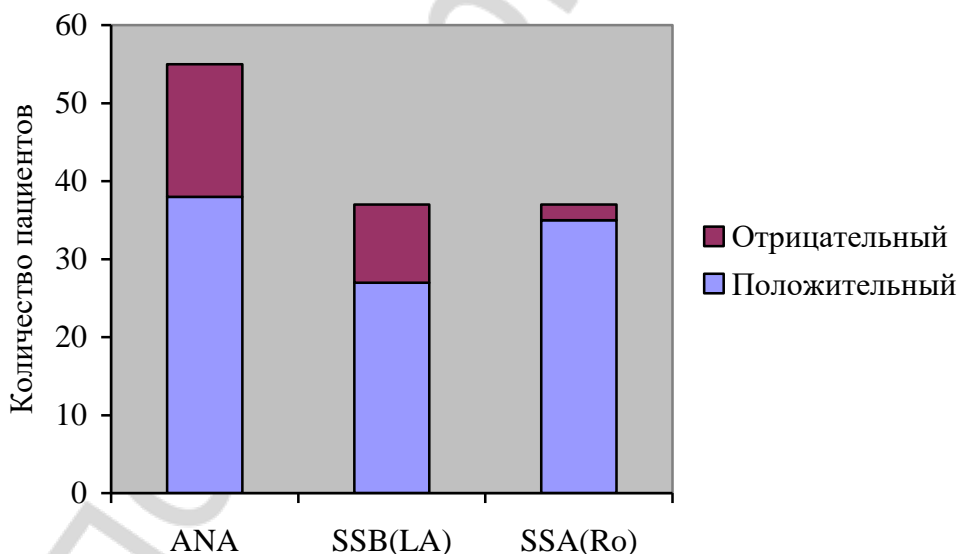
1. Изучить базу данных пациентов с диагнозом М35.0 Сухой синдром.
2. Сформировать группу пациентов для включения в исследование.
3. Выполнить статистический анализ результатов лабораторных исследований у пациентов исследуемой группы.

4. Провести анализ внежелезистых проявлений и частоты развития лимфопролиферативных заболеваний в группе пациентов с первичным синдромом Шегрена.

Материал и методы. В исследуемую группу были включены пациенты, которые находились на стационарном лечении в УЗ «9-я городская клиническая больница» в период с 01.01.2011 по 31.07.2018 и ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» с 01.08.2018 по 03.02.2020 с диагнозом М35.0 Сухой синдром. Из электронных карт стационарного пациента в программе «Клиника» была получена информация о клиническом диагнозе и лабораторных исследованиях пациентов. Полученные результаты обработаны с помощью программы Microsoft Office Excel.

Результаты и их обсуждение. За период с 01.01.2011 по 03.02.2020 с диагнозом М35.0 Сухой синдром в программе «Клиника» зарегистрировано 90 пациентов. Распределение по полу было таково: мужчины 3 человека (3,3%), женщины 87 человек (96,7%). Проанализированы данные 55 пациентов в возрасте от 24 до 87 лет, средний возраст составил 51,6 лет.

Диагноз ПСШ был подтвержден лабораторно: антинуклеарные антител обнаружены у 38 (69%) из 55 пациентов, антитела к SSB(LA)- ядерным антигенам - у 27 (73%) из 37 человек, антитела к SSA(Ro)-ядерным антигенам - у 35 (95%) из 37 пациентов.



Диагр. 1 – Лабораторные маркеры ПСШ

Основные внежелезистые проявления заболевания у данной группы пациентов представлены поражениями суставов (23 пациента), почек (4 пациента), легких (2 пациента), гипергаммаглобулинемической пурпурой (3 пациента).

Из лабораторных особенностей выявлены анемия у 17 (31%) и лейкопения у 12 (22%) из 55 пациентов, гипергаммаглобулинемия за счет IgA у 8 (16%) и IgG у 25 (51%) из 49 пациентов. Снижение фракции С4-компонента установлено у 12 (38%) из 32 пациентов, что, по данным литературы [3], является предиктором возможного развития лимфопролиферативного заболевания.

За период наблюдения в исследуемой группе зарегистрировано 2 случая развития лимфомы.

Более подробно остановимся на клиническом примере развития лимфомы у пациентки Н., 54 лет, жительницы г.Минска. Считает себя больной с 1985 года, когда стали беспокоить сухость, резь и гнойные выделения из глаз, сухость во рту, зарегистрировано повышение СОЭ до 50 мм/ч. Консультирована ревматологом, выставлен диагноз: «Первичный синдром Шегрена, хроническое течение, 2 степень активности, ксеростомия, ксерофтальмия». Проводилась патогенетическая терапия: метилпреднизолон 4 мг/сутки, плаквенил 200 мг/сутки, с 2002 года - азатиоприн 100 мг/сутки. В 2000 году проведен курс плазмафереза. Неоднократно лечилась стационарно.

В 2004 году диагностирована крупноклеточная (В-клеточная) диффузная неходжкинская лимфома с поражением шейно-надключичных, подключичных и подмышечных слева, забрюшинных, брюшной полости, пахово-подвздошных справа лимфатических узлов. Диагноз лимфомы был верифицирован патологогистологическим исследованием лимфатических узлов. В результате химиолучевой терапии достигнута ремиссия заболевания.

В 2015 году возник рецидив лимфомы того же морфологического варианта с поражением слизистой левой щеки. Ремиссия заболевания достигнута после проведения лучевой терапии.

В 2016 году при плановом обследовании в МГКОД выявлено поражение легких. По данным КТ ОГК от 27.06.16. КТ-картина множественных очагов уплотнения в легких. 21.07.16 выполнена лимфосцинтиграфия с Ga67 цитратом, по результатам которой данных за лимфопролиферативный процесс не было выявлено. 13.07.2016 проведена диагностическая торакоскопия с атипичной резекцией S4 верхней доли левого легкого. По результатам морфологического исследования было получено следующее заключение: ткань легкого с неспецифической перибронхиальной лимфоидной инфильтрацией с примесью гистиоцитов, формированием лимфоидных фолликулов, умеренным фиброзом, без опухолевого роста; данная патогистологическая картина может наблюдаться при системных заболеваниях соединительной ткани, в том числе при болезни Шегрена.

В связи с исключением рецидива лимфомы, 20.09.2016 пациентка госпитализирована в ревматологическое отделение УЗ «9-я городская клиническая больница» для подбора терапии синдрома Шегрена. На момент поступления в стационар выполнены общий анализ крови (лейкоциты $3.87 \cdot 10^9$ /л, гемоглобин 146 г/л, СОЭ 9 мм/ч по Вестергрелю), биохимический анализ крови (IgM 1.48 г/л, IgA 3.27 г/л, IgG 13.04 г/л, СРБ 1.3 мг/л (норма до 5 мг/л), ревматоидный фактор 9.4 МЕ/мл (норма до 30 МЕ/мл) С3-компонента 0.105 г/л (норма 0.9-1.8 г/л), С4-компонента 0.369 г/л (норма 0.1-0.4 г/л), иммунологическое исследование (ANA 1.9 (положительные), Ro52 430 Ед/мл (норма до 20 Ед/мл), Ro60 1374 Ед/мл (норма до 20 Ед/мл), SSB(La) 56.3 Ед/мл (норма до 20 Ед/мл)). КТ ОГК (03.10.16): в нижней доле и язычковых сегментах левого легкого визуализируются пневмофиброзные уплотнения. В верхней, средней, нижней долях правого легкого, в SVI левого легкого определяются субплеврально расположенные группы периваскулярных очагов (перифиссуральные узелки).

После проведения консилиума в составе врачей-ревматологов выставлен диагноз: «Первичный синдром Шегрена, ассоциированный с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой, хроническое течение с поражением легких в виде множественных периваскулярных очагов (перифиссуральных узелков), ксеростомия, ксерофтальмия». Была рекомендована патогенетическая терапия ритуксимабом в дозе 1000 мг внутривенно дважды с интервалом в две недели 1 раз в год. Данная терапия проводилась пациентке в течение трех лет, что позволило добиться положительной динамики с последующей стабилизацией процесса. По данным КТ-ОГК от 06.12.19: единичные очаги уплотнения в легких, КТ-картина стабилизации процесса.

Выводы:

1 У пациентов с первичным синдромом Шегрена из внежелезистых проявлений преобладают поражения суставов и почек.

2 Развитие лимфомы не всегда приводит к снижению показателей иммунологической активности первичного синдрома Шегрена.

3 Применение анти-В-клеточной терапии препаратом Ритуксимаб позволяет контролировать системные внежелезистые проявления первичного синдрома Шегрена.

Литература

1. Анти-В клеточная терапия синдрома и болезни Шёгрена / В. И. Васильев, О. А. Логвиненко, Н. В. Кокосадзе и др. // Научно-практическая ревматология. - 2008. - №1S. - С. 34-39.
2. Лимфопролиферативные заболевания при болезни Шегрена / В. И. Васильев, Н. А. Пробатова, Н. Н. Тупицын и др. // Онкогематология. - 2007. - №3. - С. 16-26.
3. Логвиненко О. А., Васильев В. И. Ассоциация между болезнью Шегрена и лимфомами // Научно-практическая ревматология. - 2006. - №3. - С. 67-76.