

Касимова Р.М.

студентка 5 курса лечебного факультета
ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им.
академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ СИНДРОМЕ ШЕГРЕНА

Аннотация: Синдром Шегрена – хроническое аутоиммунное заболевание, включающее поражение секретирующих эпителиальных желез, или так называемые железистые проявления, и внежелезистые (системные) проявления. Вовлечение легких в патологический процесс, определяемое симптомами, результатами легочных функциональных тестов или рентгенологическими признаками, встречается примерно у 10-20% пациентов, а субклинические формы встречаются еще чаще. В целом, пациенты будут иметь доказательства патологии как дыхательных путей, так и интерстиция легких. Бронхиолит и бронхоэктазы являются наиболее распространенными проявлениями вовлечения дыхательных путей, в то время как интерстициальные патологии, связанные с синдромом Шегрена, включают неспецифический интерстициальный пневмонит, обычный интерстициальный пневмонит и лимфоцитарный интерстициальный пневмонит. Помимо этого, пациенты подвергаются повышенному риску развития лимфомы. Также описан ряд других легочных аномалий, включая амилоидоз, гранулематозное заболевание легких, псевдолимфому, легочную гипертензию и плевральную болезнь. Несмотря на то, что легочные проявления при синдроме Шегрена имеют медленное прогрессирование и благоприятный прогноз, за исключением первичной легочной лимфомы и легочной гипертензии, они играют роль в инвалидизации больного и снижении качества жизни.

Ключевые слова: синдром Шегрена, поражение дыхательной системы, интерстициальная болезнь легких, бронхиолит, лимфома легких.

Annotation: Sjogren's syndrome is a chronic autoimmune disease involving damage of the secreting epithelial glands, or so-called glandular manifestations, and extraglandular (systemic) manifestations. Involvement of the lungs in the pathological process, determined by symptoms, results of pulmonary functional tests or radiological signs, occurs in about 10-20% of patients, and subclinical forms are even more frequent. In General, patients will have evidence of pathology of both the airway and the interstitial lung. Bronchiolitis and bronchiectasis are the most common manifestations of airway involvement, while interstitial pathologies associated with Sjogren syndrome include nonspecific interstitial pneumonitis, common interstitial pneumonitis, and lymphocytic interstitial pneumonitis. In addition, patients are at increased risk of developing lymphoma. A number of other pulmonary abnormalities have also been described, including amyloidosis, granulomatous lung disease, pseudolymphoma, pulmonary hypertension, and pleural disease. Despite the fact that pulmonary manifestations in Sjogren's syndrome have a slow progression and a favorable forecast, except for primary pulmonary lymphoma and pulmonary hypertension, they play a role in disabling the patient and reducing the quality of life.

Keywords: Sjogren's syndrome, respiratory system damage, interstitial lung disease, bronchiolitis, pulmonary lymphoma.

Синдром Шегрена – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся лимфоцитарной инфильтрацией экзокринных желез (аутоиммунная экзокринопатия) с наиболее частым поражением слюнных и слезных желез, приводящей к развитию ксеростомии и ксерофтальмии, сухости слизистых оболочек верхних дыхательных путей, бронхов, женских половых органов, атрофическому гастриту и разнообразным системным проявлениям [10].

Первичный синдром Шегрена был первоначально описан в 1926 г. Это второе наиболее распространенное мультисистемное аутоиммунное заболевание после

ревматоидного артрита. Как и другие аутоиммунные заболевания, он связан со специфическим генетическим фоном, нарушением иммунного ответа и факторами окружающей среды. Эти факторы, как полагают, вызывают врожденный иммунный ответ, приводящий к активации железистых клеток с последующей активацией В- и Т- лимфоцитов в железах [1].

В дополнение к сухости, заболевание может распространяться за пределы экзокринных желез, и могут возникать системные проявления, включая васкулит, поражение легких, почек или неврологическое поражение [2]. В клинической практике пульмонологу необходимо учитывать возможность того, что первичной причиной болезни легких может быть синдром Шегрена.

Распространенность заболевания легких при синдроме Шегрена

Легочные проявления первичного синдрома Шегрена включают аномалии дыхательных путей, интерстициальную пневмонию и лимфопролиферативные нарушения. Интерстициальная пневмония и нарушения дыхательных путей часто сочетаются. Вовлечение легких может уже присутствовать непосредственно до диагноза, а также может иногда начинаться в то же самое время как другие экстраорбитальные признаки, указывающие на синдром Шегрена (10% случаев). Респираторные проявления синдрома Шегрена полиморфны и различаются по тяжести, что объясняет широкую вариабельность распространенности, о которой сообщалось в различных исследованиях. Распространенность клинически значимого заболевания легких при синдроме Шегрена составляет 9-20% с преобладанием женщин. Частота респираторных проявлений оценивается в 10% через 1 год после постановки диагноза и увеличивается к 5 году заболевания до 20% [3].

Поражение легких в основном связано с системными проявлениями, гипергаммаглобулинемией и антителами против SSA и SSB (против компонентов ядра и цитоплазмы). Другие биологические маркеры, предложенные в качестве факторов риска поражения легких, включают наличие антиядерных антител или ревматоидного фактора [4]. Почти 50% больных с синдромом Шегрена отмечают сухость слизистых оболочек носа. В ряде

случаев она бывает значительной и сопровождается образованием болезненных твердых корок и носовыми кровотечениями. Могут ослабляться или изменяться вкусовые и обонятельные ощущения. При осмотре обнаруживают у многих больных атрофию слизистой оболочки носа. Иногда отмечается сухость голосовых связок, на которых могут быть наложения вязкой слизи. Эти изменения приводят к охриплости голоса. Возможны резкое снижение слуха и серозный средний отит в связи с закрытием сухими корками носоглоточного отверстия слуховой трубы; удаление корок способно привести к быстрому улучшению[10].

Заболевание дыхательных путей является наиболее частым поражением легких при синдроме Шегрена и проявляется в основном кашлем. При синдроме Шегрена поражение дыхательных путей может быть связано либо с разрушением экзокринных желез, либо с инфильтрацией клеток. Они могут поражать трахею, бронхи или бронхиолы. Даже у бессимптомных пациентов, не имеющих рентгенологических аномалий, наблюдается экстрагландулярно-клеточная инфильтрация подслизистой оболочки бронхов и бронхиол. Инфильтрационные клетки представляют собой CD4-положительные Т-лимфоциты. Бронхоальвеолярный лаваж выявляет CD4-лимфоцитарный альвеолит у 55% пациентов с синдромом Шегрена [4].

Частые аномалии наблюдаются на КТ: повреждения центральных и периферических бронхов и бронхиол включает бронхоэктазы (5-54%), мозаичные ослабление (22%), утолщение бронхиальной стенки (8-68%), и центродолевые узелки и разветвления (6-29%). При фолликулярном бронхиолите может наблюдаться умеренное утолщение междольковых перегородок и воздушных кист, образующих истинный континуум с лимфоцитарной интерстициальной пневмонией. В большинстве случаев эти отклонения мало влияют на легочные функциональные тесты. Обструктивный синдром встречается редко (11-14%) и, по-видимому, связан с тяжестью заболевания, однако тяжелые формы наблюдаются редко [5].

Кашель

Кашель наблюдается у 41-61% больных синдромом Шегрена. Сухой кашель может предшествовать диагностике синдрома Шегрена на несколько лет и влияет на качество жизни 50% пациентов с синдромом Шегрена. Для объяснения кашля было выдвинуто несколько гипотез, включая сухость дыхательных путей, аномальный мукоцилиарный клиренс, воспаление бронхов или бронхиол, гиперреактивность бронхов и желудочно-пищеводный рефлюкс [6].

Гиперреактивность бронхов

В отличие от других системных заболеваний, при синдроме Шегрена часто отмечается гиперреактивность бронхов. Пациенты предъявляют жалобы на усиление кашля вследствие воздействия раздражителей (табак, запыленность и др.). В отличие от астмы, эозинофилы, как предполагается, не действуют на гиперреактивность при синдроме Шегрена, а интенсивность гиперреактивности не коррелирует ни с инфильтрацией слюнных желез, ни с уровнем выделяемого оксида азота. Трахеобронхиальная сухость является следствием функционального дефекта секреции, а не разрушения желез. В 40-60% случаев бронхиальная гиперреактивность нечувствительна к ингаляционным кортикостероидам [6].

Бронхиолит

Бронхиолит является наиболее частым заболеванием дыхательных путей у пациентов с синдромом Шегрена. Он может быть изолированным или ассоциированным с интерстициальным пневмонитом. Биопсия легких выявляет бронхиолит у 24% пациентов с синдромом Шегрена, в основном фолликулярный бронхиолит (29%). Фолликулярный бронхиолит характеризуется наличием гиперпластических лимфоидных фолликулов с реактивными зародышевыми центрами, распределенными по бронховаскулярным пучкам. Реже встречаются другие типы бронхиолитов, в том числе хронический бронхиолит, облитерирующий бронхиолит, лимфоцитарный бронхиолит, констриктивный бронхиолит, связанный с деструкцией бронхиол, панбронхиолит. Течение

бронхиолита при синдроме Шегрена обычно описывается как довольно легкое [1].

Бронхоэктазы

Частота бронхоэктазов у пациентов с синдромом Шегрена, по оценке КТ, варьируется от 7% до 54%. В большинстве случаев это касается цилиндрических бронхоэктазов. Пациенты с синдромом Шегрена с бронхоэктазией старше на момент постановки диагноза, более склонны к грыже пищеводного отверстия диафрагмы, имеют более высокую частоту антител к гладким мышцам и более низкую частоту антител к SSA, чем пациенты без бронхоэктазов [1].

Легочные инфекции

Рецидивирующие легочные инфекции (особенно пневмония) отмечаются у 10-35% больных синдромом Шегрена. Подозреваются механизмы возникновения нарушений мукоцилиарного клиренса, дефицита местного иммунитета, желудочно-пищеводного рефлюкса, бронхоэктазов, пародонтопатии и применения иммуносупрессивных препаратов [7].

Интерстициальная болезнь легких при синдроме Шегрена

Первой ассоциацией между синдромом Шегрена и ИБЛ был лимфоцитарный интерстициальный пневмонит (ЛИП). Основными симптомами является одышка и кашель. Рентгенограммы грудной клетки могут показать двусторонние инфильтраты легких с линейными и ретикулярными помутнениями (10-30%). КТ является наиболее чувствительным методом выявления легочных аномалий (31-90% пациентов с синдромом Шегрена). При этом наблюдаются интерстициальные нарушения, «матовое стекло» (92%), утолщение междольковых перегородок, кисты (30%), фиброз. Множественные воздушные кисты редки при других заболеваниях и могут быть решающим фактором в диагностике синдрома Шегрена. Многие исследования обнаружили лимфоцитарный альвеолит у большинства пациентов с синдромом Шегрена (64%), даже среди тех, у кого нет симптомов. Пациенты с лимфоцитарным альвеолитом имеют более высокий уровень гаммаглобулинов, более высокую частоту ревматоидного фактора и антиядерных антител, большую потребность в

терапии и более высокую смертность. Функциональные легочные тесты как правило имеют отклонения при наличии ИБЛ (рестриктивные нарушения). Однако ИБЛ менее серьезна у пациентов с синдромом Шегрена, чем идиопатический фиброз легких [7].

Неспецифическая интерстициальная пневмония

НИП является наиболее распространенным подтипом ИБЛ, наблюдаемым у пациентов с синдромом Шегрена (45% пациентов). Картина на КТ: двухбазальные и симметрично преобладающие ретикулярные аномалии с тракционной бронхоэктазией, перибронховаскулярные расширения, субплевральные и легочные уплотнения. Исход НИП при синдроме Шегрена может быть: 1) обратимым с риском прогрессирования; 2) стабильным с остаточными явлениями; 3) прогрессирующим и необратимым с потенциальной стабилизацией; или 4) необратимым несмотря на терапию [8].

Обычная интерстициальная пневмония

ОИП появляется на КТ как двусторонние зоны интралобулярного ретикулярного ослабления, сопровождающиеся тракционными бронхоэктазами и небольшими кистозными изменениями, гистопатологические признаки: 1) неоднородность интерстициального фиброза в сочетании с нормальной паренхимой (резкие сдвиги между фиброзной и нормальной паренхимами); 2) поражения, которые усиливаются непосредственно под плеврой и по периферии дольки; 3) рассеянные очаги фибробластов; 4) минимальное интерстициальное воспаление. Прогноз может быть хуже, чем при НИП. Как правило, это пациенты пожилого возраста с идиопатическим легочным фиброзом. В дополнение к патологической картине ОИП, пациенты с синдромом Шегрена имеют больше интерстициального воспаления, лимфоидных фолликулов с зародышевыми центрами и кистами [7].

Лимфоцитарный интерстициальный пневмонит

Характеризуется диффузной пролиферацией поликлональных лимфоцитов и плазматических клеток в легочном паренхиматозном интерстиции с лимфоидными фолликулами и зародышевыми центрами. ЛИП составляет 15%

случаев пациентов с синдромом Шегрена с ИБЛ. У большинства больных наблюдаются респираторные симптомы (в частности, одышка и кашель), могут быть слышны двусторонние хрипы. Классически функциональные легочные тесты показывают рестриктивный синдром в зависимости от прогрессирования заболевания. Наиболее частыми аномалиями на КТ являются утолщенные бронховаскулярные пучки, узелки и помутнения межлобулярных перегородок [9].

Редкие причины интерстициальной пневмонии при синдроме Шегрена: гистиоцитоз Лангерганса, гранулематоз с полиангиитом, а также комбинированный легочный фиброз и эмфизему.

Другие легочные проявления

Амилоидоз легких

Легочный амилоидоз, связанный с синдромом Шегрена, встречается редко. Рентгенологически узелки с кальцификацией или без были наиболее распространенными аномалиями (78,8%). Это может быть связано с лимфоцитарными и кистозными поражениями. Трансбронхиальная биопсия может привести к высокому риску кровохарканья. Хирургическая биопсия легких обычно требуется для установления диагноза и исключения лимфомы [1].

Лимфома легких

Синдром Шегрена связан с повышением риска неходжкинской лимфомы в 16 - 44 раза. Наиболее распространенными подтипами являются в-клеточная лимфома маргинальной зоны и лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой. Распространенность первичной легочной лимфомы составляет 1-2% у пациентов с первичным синдромом Шегрена, с легочной локализацией в 20% случаев. Редко ассоциируется с инфекционным агентом (вирусом герпеса человека-6 или вирусом Эпштейна–Барр). Неходжкинская лимфома связана с паротидомегалией, гипокомплементемией, криоглобулинемией II типа, кожным васкулитом, ЦИТОПЕНИЕЙ CD4 и низким соотношением CD4/CD8. Рентгенологические аномалии представляют собой

одиночные или множественные узелки, лимфаденопатией средостения и плевральным выпотом [9].

Легочная эмболия и легочная гипертензия

Серия случаев в сочетании с обзором литературы описала 28 случаев легочной гипертензии у пациентов с синдромом Шегрена, ассоциированных со средним давлением в легочной артерии 44 мм рт.ст. и ухудшенным прогнозом с низкой выживаемостью (73% и 66% в 1 и 3 года соответственно). Существует повышенный риск тромбоэмболии при системных аутоиммунных заболеваниях. Некоторые исследования показали, что риск венозного тромбоза или легочной эмболии у пациентов с синдромом Шегрена значительно выше, чем в общей популяции [1].

Список литературы

1. Flament T., Bigot A., Chaigne B., Henique N. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *European Respiratory Review* 2016; 25: 110-178.
2. Quartuccio L, Isola M, Baldini C, et al. Biomarkers of lymphoma in Sjögren's syndrome and evaluation of the lymphoma risk in prelymphomatous conditions: results of a multicenter study. *J Autoimmun* 2014; 51: 75–80.
3. Kreider M, Highland K. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2014; 35:255–264.
4. Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Tobón GJ, et al. B cells in Sjögren's syndrome: from pathophysiology to diagnosis and treatment. *J Autoimmun* 2012; 39: 161–167.
5. Papisiris SA, Maniati M, Constantopoulos SH, et al. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome is mainly related to the small airway disease. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 61–64.

6. Mathieu A, Cauli A, Pala R, et al. Tracheo-bronchial mucociliary clearance in patients with primary and secondary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1995; 24: 300–304.
7. Fairfax AJ, Haslam PL, Pavia D, et al. Pulmonary disorders associated with Sjögren's syndrome. *Q J Med* 1981; 50: 279–295.
8. Yamadori I, Fujita J, Bandoh S, et al. Nonspecific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 2002; 22: 89–92.
9. Johkoh T, Ichikado K, Akira M, et al. Lymphocytic interstitial pneumonia: follow-up CT findings in 14 patients. *J Thorac Imaging* 2000; 15: 162–167.
10. Белоусов Ю.Б. Синдром Шегрена. Эпидемиология, этиология, патогенез [электронный ресурс] - URL: <https://medbe.ru/materials/klinicheskie-rekomendatsii/sindrom-shegre-na-epidemiologiya-etologiya-patogenez/>

© Касимова Р.М., 2019