

КЛИНИЧЕСКАЯ ИММУНОПАТОЛОГИЯ

УДК 616:577.27

АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ШЕГРЕНА И СИНДРОМА СТАРЧЕСКОЙ СУХОСТИ

Д.Меляускайте, А.Веналис, Э.Редайтене, В.Гражене, Р.Жуклите
Институт экспериментальной и клинической медицины, Вильнюс, Литва

Цель настоящей работы – создание алгоритма дифференциальной диагностики синдрома Шегрена и синдрома старческой сухости.

Обследовано 309 лиц (40 мужчин/12,94% и 269/87,06% женщин). Возраст исследуемых – в пределах от 40 до 90 лет. У всех пациентов оценивали субъективные и объективные признаки “сухих” глаз, “сухого” рта и глотки.

Для больных с синдромом Шегрена характерен недостаток рефлекторных и базисных слез, повреждение тяжелой степени роговицы и конъюнктивы (Ширмер I + Jones SP-77,14%), уменьшение выделения слюны (чувствительность – 85,71%, специфичность – 96,72%), у них чаще выявляются аутоантитела (РФ, АНА, SSA, SSB). У больных со старческим синдромом сухости сохраняется рефлекторное слезотечение и для них характерны легкой и средней степени повреждения роговицы и конъюнктивы, фарингоксероз, а не ксеростомия.

Для подтверждения старческого синдрома сухости необходима оценка гистопатологического анализа малых слюнных желез.

Создан алгоритм дифференциальной диагностики синдрома Шегрена и старческого синдрома сухости.

Ключевые слова: синдром Шегрена, синдром старческой сухости, диагностическая ценность-специфичность, чувствительность, точность.

ALGORITHM FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF SJÖGREN'S SYNDROME AND “SICCA” SYNDROME SENILE

D. Mieliauskaitė, A. Venalis, E. Redaitienė, V. Gražienė, R. Žuklytė
Institute Experimental and Clinical Medicinae, Vilnius, Lietuva

The purpose of this study was to create algorithm for differential diagnosis of Sjögren's syndrome and “sicca” syndrome senile. 309 persons were examined using special questionnaires, ocular tests, whole unstimulated sialometry, examination of mouth, nose and throat to diagnose keratoconjunctivitis sicca, xerostomia and pharyngoxerosis. Persons having keratoconjunctivitis sicca, xerostomia and pharyngoxerosis were examined using biopsy of minor salivary gland, tests of Sirmer-I and Jones, autoantibodies (RF, ANA, SSA, SSB) in the serum and Ig G, A, M and CH₅₀ in the serum. We diagnosed Sjögren's syndrome for 35 patients and “sicca” syndrome senile for 43 patients. The sensitivity, specificity and accuracy of diagnostic tests were evaluated. Ocular and oral symptoms are not significant for “sicca” syndrome senile. Histopathology of minor salivary gland biopsy is obligatory for diagnosis of Sjögren's syndrome and “sicca” syndrome senile.

Key words: sjögren's syndrome, “sicca” syndrome, differential diagnosis.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На начальном этапе работы, задачей которого была диагностика синдрома Шегрена и старческого синдрома сухости, осуществили отбор больных (скрининг) при помощи 2 вопросников и объективных тестов. В основу вопросников положены Европейские критерии диагностики синдрома Шегрена, включая дополнительные вопросы из других опубликованных в научной литературе вопросников и эмпирические вопросы, возникшие при сборе анамнестических данных в ходе исследования [1]. Для скрининга применены также

объективные неинвазивные тесты и информативные методы исследования, используемые в научных исследованиях [1].

Предварительно диагностировав сухой кератоконъюнктивит, ксеростомию или фарингоксероз и стремясь дифференцировать случаи синдрома Шегрена и синдрома старческой сухости, пациенты были исследованы с применением следующих методов исследования: тест Ширмера-I; тест Jones; время разрыва слезной пленки; проба флюоресцейновой окраски; биопсия малых слюнных желез; определение аутоантител (ревматоидный фактор/РФ, антинуклеарные антитела/АНА, SSA, SSB); определение иммуноглобулинов Ig G, А, М и СН₅₀ в сыворотке крови.

Оценивали диагностическую ценность примененных методов исследования при дифференциальной диагностике синдрома Шегрена и синдрома старческой сухости. Контрольную группу составили лица, которым сухой кератоконъюнктивит, ксеростомия и фарингоксероз не был диагностирован.

Выводы: 1. Больным с синдромом Шегрена характерен недостаток рефлекторных и базисных слез, повреждение тяжелой степени роговицы и конъюнктивы (Ширмер I + Jones SP-77,14%), а у больных со старческим синдромом сухости сохраняется рефлекторное слезотечение и характерны легкой и средней степени повреждения роговицы и конъюнктивы. 2. При заболевании синдромом Шегрена уменьшено выделение слюны (чувствительность – 85,71%, специфичность – 96,72%), а в случае старческого синдрома сухости характерен фарингоксероз, а не ксеростомия. 3. Для подтверждения старческого синдрома сухости необходима оценка гистопатологического анализа малых слюнных желез.

Обследовано 309 лиц (40 мужчин/12,94% и 269/87,06% женщин), с целью установления синдрома Шегрена или синдрома старческой сухости. Возраст исследуемых – в пределах от 40 до 90 лет. У всех пациентов оценивали субъективные и объективные признаки “сухих” глаз, “сухого” рта и глотки применяя следующие методы исследования: данные анамнеза (по вопросам), оценка слизистой оболочки носа, ротовой полости и глотки во время осмотра, размер больших слюнных желез: паротидных, субмандибулярных и сублингвальной во время обследования, бенгал-розовый тест по методике O.P. van Bijstervald, нестимулированная полная сиалометрия.

Для дифференциальной диагностики синдрома Шегрена и синдрома старческой сухости, после предварительного определения сухого кератоконъюнктивита, ксеростомии или фарингоксероза, пациенты были исследованы с применением следующих методов исследования: тест Ширмера-I, тест Jones, время разрыва слезной пленки, проба флюоресцейновой окраски, биопсия малых слюнных желез, определение аутоантител (ревматоидный фактор /РФ/, антинуклеарные антитела /АНА/, SSA, SSB), определение иммуноглобулинов Ig G, А, М и СН₅₀ в сыворотке крови.

По полученным данным дифференциальной диагностики синдрома Шегрена и синдрома старческой сухости определили диагностическую ценность примененных методов исследования используя формулы: чувствительность = $a / (a+v)$; специфичность = $г / (б+г)$; точность = $(a+г) / (a+b+v+г)$,

где: а – правильно-положительный признак, в – ошибочно-отрицательный признак, б – ошибочно-положительный признак, г – правильно-отрицательный признак.

Контрольную группу составили лица, которым сухой кератоконъюнктивит, ксеростомия и фарингоксероз не были диагностированы [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования субъективных признаков и данные объективных тестов “сухих” глаз, полученные при обследовании 309 человек, представлены в таблицах 1, 2.

Таблица 1

Субъективные признаки “сухих” глаз (n=309)	
Признаки “сухих” глаз	Число обследованных

	абс. число	%
а) ощущение песка	90	29,12
б) жжение	58	18,77
в) сверление	84	27,18
г) чесание	79	25,56
д) сухость	47	15,21
е) краснота	38	12,3
ж) использование искусственных слез	6	1,94

Таблица 2

Положительный Бенгал-розовый тест (n=309)

Исследование	Число обследованных	
	абс. число	%
Бенгал-розовый тест ≥ 4	126	40,78

При наличии хотя бы одного субъективного признака “сухих” глаз, и при положительном тесте Бенгал-розового, т.е. ≥ 4 , диагноз сухой кератоконъюнктивит предварительно установлен у 126 лиц.

Результаты анализа субъективных признаков и данные объективных исследований “сухого” рта и “сухой” глотки представлены в таблицах 3, 4.

Таблица 3

Субъективные признаки “сухого” рта и “сухой” глотки (n=309)

Признаки “сухого” рта и “сухой” глотки	Число обследованных	
	абс. число	%
а) сухость во рту	63	20,38
б) потребность пить жидкость во время еды	73	23,62
в) ранний кариес	39	12,62
г) сухость губ	37	11,97
д) увеличенные слюнные железы (во взрослом возрасте)	16	5,17
е) чувство чужеродного тела в горле	46	14,88

Таблица 4

Результаты осмотра носа, рта, глотки и больших слюнных желез и полной нестимулированной сиалометрии

Результаты исследования	Число обследованных	
	абс. число	%
1. Сухая слизистая носа	41	13,27
2. Сухая слизистая рта	51	16,5
3. Сухая слизистая глотки	61	19,74
4. Сухая слизистая носа и глотки	32	10,36
5. Сухая слизистая носа, рта и глотки	5	1,62
6. Сухая слизистая рта и глотки	15	4,85
7. Сухая слизистая рта и увеличенные большие слюнные железы	4	1,29
8. Увеличенные большие слюнные железы:	5	1,62
а) паротидные;		
б) субмандибулярные;	4	1,29
в) сублингвальная.	1	0,32
9. Нестимулированная полная сиалометрия ($\leq 1,5$)	36	11,65

мл/15 мин.)		
-------------	--	--

Если по данным нестимулированной полной сиалометрии $\leq 1,5$ мл/15 мин., предварительно диагностируем ксеростомию. Если во время обследования наблюдаем тонкую, сухую слизистую глотки, и больной жалуется на чувство чужеродного тела в горле или на потребность пить жидкость во время еды, диагностируем фарингоксероз.

В результате оценки у 309 лиц субъективных признаков “сухого” рта и глотки, объективного состояния слизистых носа, рта и глотки, состояния больших слюнных желез и результата нестимулированной полной сиалометрии у 112 лиц установлен диагноз ксеростомии и фарингоксероза. Совместно сухой кератоконъюнктивит и ксеростомию или фарингоксероз были установлены у 98 лиц. Однако установив сухой кератоконъюнктивит, ксеростомию, или фарингоксероз мы еще не могли этим лицам диагностировать синдром Шегрена или синдром старческой сухости.

Гистопатологический анализ малых слюнных желез намечали провести тем больным, у которых установлен сухой кератоконъюнктивит и ксеростомию или фарингоксероз вместе и отдельно. Гистопатологический анализ малых слюнных желез проведен 102 лицам. Биопсию малых слюнных желез нижней губы не делали больным с тяжелыми заболеваниями (гипертония, состояние после инсульта), имевшим аллергию к обезболивающим лекарствам и отказавшимся от этого исследования.

Результаты гистопатологического анализа биоптата малых слюнных желез у 102 лиц представлены в таблице 5.

Таблица 5

Гистопатологические изменения малых слюнных желез (n=102)

Гистопатологические признаки	Число обследованных	
	абс. число	%
Крупноочаговая лимфоидная инфильтрация + лимфоидные фолликулы	14	13,72
Крупноочаговая лимфоидная инфильтрация	21	20,59
Инфильтрация базисных мембран вторичным амилоидом	24	23,52
Признаки хронического сиалoadенита	22	21,57
Признаки старческой инволюции ткани железы	17	16,67
Признаки старческого амилоида	4	3,92

Для больных с синдромом Шегрена характерна крупноочаговая лимфоидная инфильтрация, а с синдромом старческой сухости - старческая инволюция ткани железы, хронический сиалoadенит и старческий амилоид [5].

Выявив сухой кератоконъюнктивит, ксеростомию или фарингоксероз и выполнив гистопатологические анализы нижней губы малых слюнных желез, выявились дифференциальные признаки синдрома Шегрена и синдрома старческой сухости.

Установив сухой кератоконъюнктивит, ксеростомию, а среди гистопатологических признаков в малых слюнных железах крупноочаговую лимфоидную инфильтрацию рядом со слюнными протоками (центральными и дольковыми) (focus score ≥ 1), диагностировали синдром Шегрена. Установив сухой кератоконъюнктивит, фарингоксероз, а при гистопатологическом исследовании малых слюнных желез определив старческую инволюцию ткани железы, хронический сиалoadенит и старческий амилоид, диагностировали старческий синдром сухости. Итак, оценив субъективные признаки сухости глаз, рта, глотки, объективные тесты рта-глотки-носа и гистопатологические признаки в биоптате малых слюнных желез, сформировали две группы больных: 1 группа – больные, которым

диагностирован синдром Шегрена (35 человек); 2 группа – больные, которым диагностирован синдром старческой сухости (43 человека).

Определив критерии синдрома Шегрена и синдрома старческой сухости, сравнили субъективные признаки сухости глаз, рта, глотки с объективными результатами исследования рта-глотки-носа. В 6 и 7 таблицах представлены характерные субъективные и объективные признаки поражения глаз при синдроме Шегрена и при синдроме старческой сухости.

Таблица 6

Субъективные признаки поражения глаз в группах с синдромом Шегрена и синдромом старческой сухости

Признаки	Число обследованных (n=78)			
	Группа с синдромом Шегрена (n=35)		Группа с синдромом старческой сухости (n=43)	
	абс. число	%	абс. число	%
1. Ощущение песка	28	80	12	27,9
2. Жжение	28	80	14	32,5
3. Сверление	33	94,2	16	37,2
4. Чесание	12	34,2	18	41,8
5. Сухость*	32	91,4	4	9,3
6. Краснота	16	45,7	16	37,2
7. Использование искусственных слез	5	14,2	0	0

* - $p < 0,05$

Таблица 7

Объективные признаки поражения глаз в группах с синдромом Шегрена и синдромом старческой сухости

Признаки	Число обследованных (n=78)			
	Группа с синдромом Шегрена (n=35)		Группа с синдромом старческой сухости (n=43)	
	абс. число	%	абс. число	%
Ширмер-I	27	77,14	10	23,26
Бенгал-розовая проба	35	100	43	100
Время разрыва слезной пленки	32	91,43	33	76,74
Jones	28	80	8	18,6
Ширмер-I + Jones*	27	77,14	4	9,3
Проба флуоресцейной окраски	17	48,57	33	76,74

* - $p < 0,05$

Из таблицы 6 видно, что больные, которым установлен синдром Шегрена, чаще жалуются на сухость глаз. Из таблицы 7 видно, что больным, которым установлен синдром Шегрена, характерен недостаток рефлекторных и базовых слез (очень низки результаты тестов Ширмер-I и Jones), а также сильно повреждена роговица и конъюнктив, что

отражает проба Бенгал-розового. В случае синдрома старческой сухости большим характерно рефлекторное слезотечение (проба Ширмер-I), повреждения роговицы и конъюнктивы (но в легкой и в средней степенях).

Субъективные и объективные признаки поражения рта и повреждения слюнных желез, характерные для синдрома Шегрена и синдрома старческой сухости, представлены в таблицах 8, 9, 10.

Таблица 8

Субъективные признаки поражения рта в группах пациентов с синдромом Шегрена и синдромом старческой сухости

Субъективные признаки	Число обследованных (n=78)			
	Группа с синдромом Шегрена (n=35)		Группа с синдромом старческой сухости (n=43)	
	абс. число	%	абс. число	%
<i>Сухость рта*</i>	30	85,71	7	16,2
Потребность пить во время еды	22	62,85	15	34,88
<i>Ранний кариес*</i>	29	82,85	2	4,65
<i>Сухость губ*</i>	24	68,57	1	2,32
Увеличенные слюнные железы (в взрослом возрасте)	13	37,14	0	0
Чувство чужеродного тела в глотке	3	8,5	37	86,04

* - $p < 0,05$

Таблица 9

Результаты осмотра носа, рта, глотки и больших слюнных желез в группах пациентов с синдромом Шегрена и синдромом старческой сухости

Результаты осмотра	Число обследованных (n=78)			
	Группа с синдромом Шегрена (n=35)		Группа с синдромом старческой сухости (n=43)	
	абс. число	%	абс. число	%
1. Сухая слизистая носа	2	5,71	37	86,05
2. Сухая слизистая рта*	32	91,42	4	9,30
3. Сухая слизистая глотки *	3	8,57	42	97,67
4. Сухая слизистая носа и глотки	0	0	30	69,77
5. Сухая слизистая носа, рта и глотки	1	2,85	4	9,30
6. Сухая слизистая рта и глотки	3	8,57	4	9,30
7. Увеличенные большие слюнные железы	4	11,43	0	0
8. Сухая слизистая рта и увеличенные большие слюнные железы	4	11,43	0	0

* - $p < 0,05$

Таблица 10

Средние величины данных сиалометрии и содержания Na и K в слюне

Название анализа	Число обследованных (n=78)
------------------	----------------------------

	Группа с синдромом Шегрена (n=35)	Группа с синдромом старческой сухости (n=43)
Сиалометрия * (норма $\geq 1,5$ ml/мин.)	1,1 \pm 0,74	4,3 \pm 0,083

* - $p < 0,05$

Из таблицы 8 видим, что больные с синдромом Шегрена чаще жалуются на сухость во рту. Кроме того, у этих лиц определены ранние признаки синдрома Шегрена: сухость губ и ранний кариес. Во время осмотра носа, рта, глотки и больших слюнных желез выяснилось, что для больных с синдромом Шегрена характерна сухость слизистой рта, а с синдромом старческой сухости – сухость слизистой глотки. Выполнив полную нестимулированную сиалометрию наблюдали уменьшение количества слюны у больных с синдромом Шегрена. (таблица 10.). При синдроме старческой сухости наблюдается чувство “чужеродного тела” в горле.

У больных с синдромом Шегрена наблюдалось увеличение Ig G, A, M и уменьшение CH₅₀ (таблица 11). Антитела (РФ, АНА, SSA, SSB) чаще обнаруживались в группе с синдромом Шегрена (таблица 12).

Таблица 11

Изменения некоторых иммунологических показателей в группах пациентов с синдромом Шегрена и синдромом старческой сухости

Показатели	Число обследованных (n=78)			
	Группа с синдромом Шегрена (n=35)		Группа с синдромом старческой сухости (n=43)	
	абс. число	%	абс. число	%
IgG \uparrow	8	22,86	1	2,34
IgA \uparrow	14	40,0	4	9,3
IgM \uparrow	7	20,87	0	0
IgG+IgA+IgM \uparrow	2	5,71	0	0
IgG+IgM \uparrow	1	2,86	0	0
IgA+IgM \uparrow	4	11,42	1	2,32
IgG+IgA \uparrow	6	17,14	0	0
CH ₅₀ \downarrow	11	31,43	3	69,67

Примечание: \uparrow - увеличение; \downarrow - снижение показателя.

Таблица 12

Положительные тесты антител в группах с синдромом Шегрена и старческим синдромом сухости

Виды аутоантител	Число обследованных (n=78)			
	Группа с синдромом Шегрена (n=35)		Группа с синдромом старческой сухости (n=43)	
	абс. число	%	абс. число	%
АНА	18	51,42	3	6,97
SSA	10	33,33	0	0
SSB	8	26,66	0	0
SSA+SSB	7	23,0	0	0
РФ	13	37,14	2	4,65

Оценка диагностической ценности примененных методов исследования выявила достоверные (или близкие к пределу статистической достоверности) различия в группах пациентов с синдромом Шегрена и с синдромом старческой сухости.

Результаты оценки диагностической ценности субъективных и объективных признаков “сухих” глаз, “сухого” рта, тестов повреждения рта и слюнных желез, некоторых иммунологических показателей и аутоантител, а также алгоритм дифференциальной диагностики синдрома Шегрена и синдрома старческой сухости представлены в таблицах 13, 14 и на рисунке 1.

Таблица 13

Диагностическая оценка субъективных признаков “сухих” глаз и “сухого” рта и объективных тестов при синдроме Шегрена

Название признаков и тестов	Диагностическая ценность при синдроме Шегрена		
	чувствительность	специфичность	ценность
<i>Субъективные признаки “сухих” глаз:</i>			
- сухость	91,43	93,99	93,58
- ощущение песка	80	72,68	73,85
- сверление	94,286	80,87	83,03
- использование искусственных слез	14,29	99,45	85,78
<i>Субъективные признаки “сухого” рта:</i>			
- сухость рта	85,71	85,79	85,78
- ранний кариес	82,86	95,11	93,58
- сухость губ	68,57	93,44	89,45
<i>Объективные тесты глаз:</i>			
- Бенгал-розовая	100	100	100
- Ширмер-I + Jones	77,14	100	96,33
<i>Объективные тесты “сухого” рта:</i>			
сухая слизистая рта	91,43	91,80	91,74
<i>Тесты повреждения слюнных желез:</i>			
- увеличенные большие слюнные железы	11,43	96,72	83,03
- нестимулированная полная сиалометрия (1,5 ml/15мин.)	85,71	96,72	94,95
<i>Гистопатология малых слюнных желез (focus score ≥ 1)</i>	85,71	88,20	87,59
<i>Аутоантитела:</i>			
- АНА	51,42	93,02	74,35
- РФ	37,14	90,26	82,17
- SSA	33,33	100	54,54
- SSB	26,67	100	50,0
- SSA+SSB	23,33	100	47,73

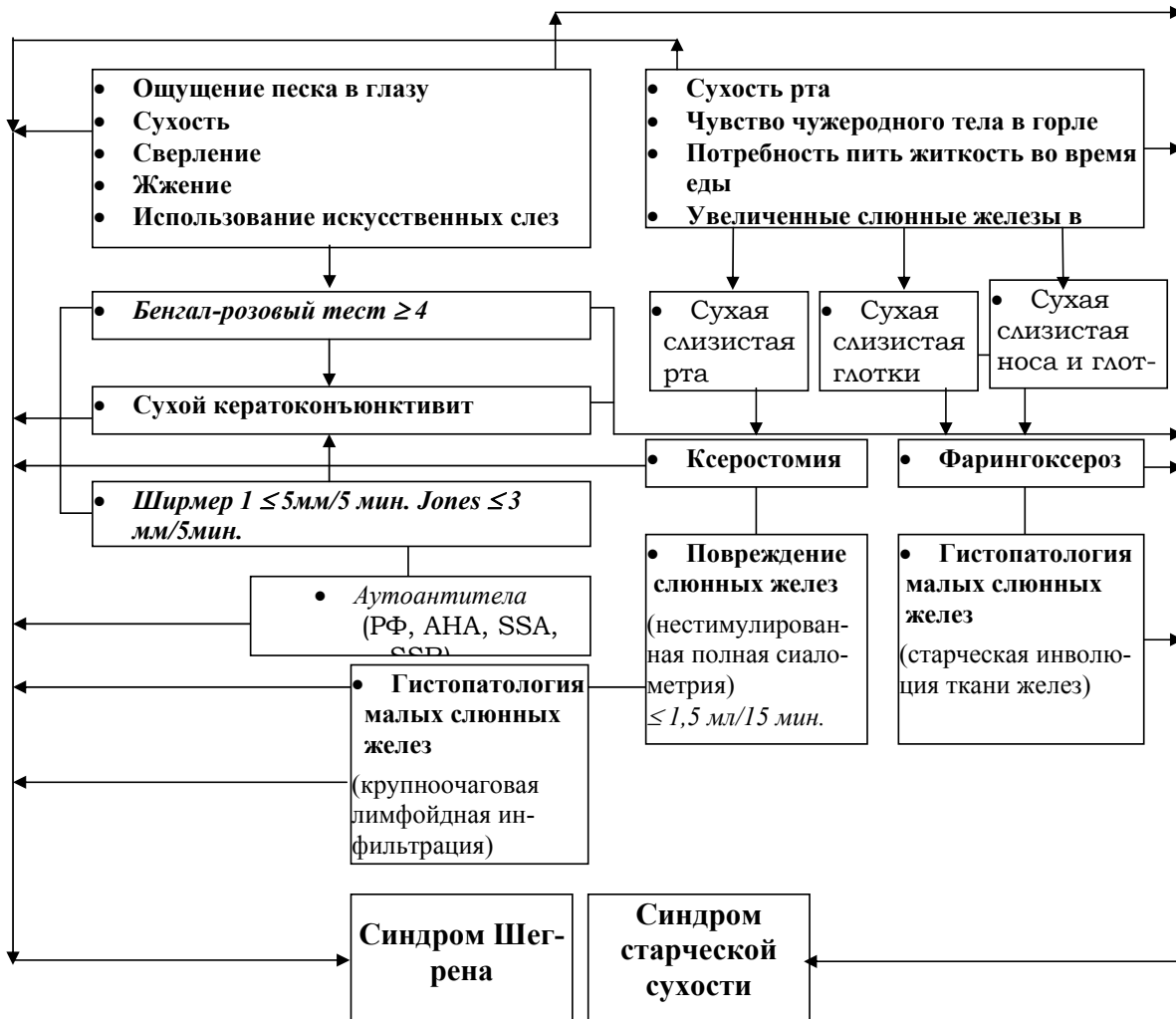
Таблица 14

Диагностическая ценность субъективных признаков и объективных тестов при синдроме Шегрена

Название признаков и тестов	Диагностическая ценность		
	чувствительность	специфичность	ценность
Чувство чужеродного тела в горле	86,05	96,72	94,69
Сухость слизистой глотки	86,05	98,7	94,59
Гистопатология малых слюнных желез	72,09	87,3	84,31

Оценив диагностическую ценность различных методов исследования, пришли к выводу, что для подтверждения диагноза синдрома Шегрена обязательны: 1) субъективные признаки “сухих” глаз (ощущение песка, сухость, использование искусственных слез); 2) субъективные признаки “сухого” рта (сухость рта); 3) объективные признаки поражения глаз (тесты Ширмер-I - ≤ 5 мм/ 5 мин.; Бенгал-розовый ≥ 4); 4) гистопатологическое исследование малых слюнных желез (крупноочаговая лимфоидная инфильтрация, число очагов ≥ 1); 5) повреждение слюнных желез (нестимулированная полная сиалометрия ≤ 1 мл/15 мин.); 6) аутоантитела (SSA, SSB, АНА, РФ). Синдром старческой сухости диагностируется если утверждается: 1) объективные признаки поражения глаз (положительная проба Бенгал-розового); 2) субъективные признаки сухости слизистой глотки; 3) объективная сухость слизистой глотки; 4) старческая инволюция слюнных желез, старческий амилоид, признаки хронического сиалоаденита при гистопатологическом исследовании малых слюнных желез.

Рис.1. Алгоритм дифференциальной диагностики синдрома Шегрена и синдрома старческой сухости



Для отличия синдрома Шегрена от синдрома старческой сухости нами были отобраны больные в возрасте старше 40 лет. Наш выбор объясняется тем, что синдром Шегрена выявляется в возрасте 40-50 лет; в геронтологической клинике синдром Шегрена диагностируется в 2-4,8% случаях, а клинические симптомы у геронтологических больных с синдромом Шегрена не яркие или их нет [6, 1].

Сухой кератоконъюнктивит диагностировали у 126 пациентов, ксеростомию и фарингоксероз - у 112, а сухой кератоконъюнктивит, ксеростомию и фарингоксероз - у 98 пациентов. Известно, что для больных с синдромом Шегрена характерны признаки сухого кератоконъюнктивита и ксеростомии, но, к сожалению, множество причин способны вызывать сухой кератоконъюнктивит и ксеростомию [1]. Желая дифференцировать синдром Шегрена и синдром старческой сухости, обязательно нужно выполнить гистопатологический анализ малых слюнных желез.

Оценив субъективные признаки сухости глаз, рта, глотки и данные объективных исследований слизистой глаз, рта-глотки-носа и гистопатологические признаки малых слюнных желез, мы сформировали две группы больных: 1 группа – больные, у которых диагностирован синдром Шегрена (35 человек); 2 группа – больные, у которых выявлен синдром старческой сухости (43 человека).

В ходе исследования выяснилось, что у больных с синдромом Шегрена очень характерными субъективными признаками “сухих” глаз являются ощущение песка, сухость и использование искусственных слез, а объективными - недостаток рефлекторных и базовых слез (низкие результаты тестов Шимер-I и Jones – чувствительность – 77,14%), а также сильной степени повреждения раговицы и конъюнктивы, которые отражает Бенгал-розовая проба. В случае синдрома старческой сухости остается рефлексное слезотечение (проба Ширмер-I), легкой или средней степени повреждения роговицы и конъюнктивы.

У больных с синдромом Шегрена очень характерным субъективным признаком “сухого” рта является сухость рта (чувствительность – 85,71%, специфичность – 85,79%). Сухость губ и ранний кариес – это характерные ранние признаки синдрома Шегрена. Очень специфический признак синдрома Шегрена (специфичность – 96,72%), однако не чувствительный (чувствительность – 11,43%) – увеличение больших слюнных желез. При синдроме старческой сухости специфическим признаком является ощущение чужеродного тела в горле (специфичность – 96,72%, чувствительность – 86,05%).

При осмотре слизистых рта, носа, глотки и больших слюнных желез отмечено, что в случае синдрома Шегрена характерным признаком является сухость слизистой рта (чувствительность – 91,43%, специфичность – 91,8%), а в случае синдрома старческой сухости – сухость слизистой глотки. Похожие результаты анализов чувствительности и специфичности признаков при синдроме Шегрена указаны в литературе (чувствительность – 86,05%, специфичность – 98,7%) [6].

Наиболее специфичным признаком синдрома Шегрена является уменьшение выделения слюны (чувствительность – 85,71%, специфичность – 96,72%), установленное во время полной нестимулированной сиалометрии. Литературные данные также свидетельствуют, что возраст не является причиной для уменьшения количества слюны [8, 3], так как употребление медикаментов может вызвать гипосаливацию и другие признаки сухости.

Выполнив гистопатологический анализ биоптата малых слюнных желез нижней губы выявили дифференциальные признаки синдрома Шегрена и синдрома старческой сухости. Основной гистопатологический признак синдрома Шегрена - крупноочаговая лимфоидная инфильтрация рядом со слюнными протоками (центральными и дольковыми), которую оценили по числу воспалительных очагов (чувствительность – 85,71%, специфичность – 88,2%) [2]. У больных с диагнозом синдрома старческой сухости дольки малых слюнных желез отсечены широкими фиброзными перегородками, инфильтриро-

ванными геморрагическим или слюнным экссудатами. Функционирующих ацинусов в дольках меньше 30%. Эпителий слюнных желез атрофичен, железы слившиеся, а после перфорации их базальных мембран, секрет пропитывает интерстициальную ткань, часто фиброзная и липоматозная инфильтрация. Эпителий слюнных протоков метапластический с эозинофильным некрозом, просвет сужен и сплюснен. Фиброзирующую интерстициальную соединительную ткань инфильтруют дегранулирующие тучные клетки и гистоциты, которые встречаются рядом с ацинусами и слюнными протоками.

По последним литературным данным, старческая субъективная сухость рта и глаз часто встречается у пожилых людей (27% популяции) и обусловлена постоянным использованием медикаментов (диуретиков, вазодилаторов, анальгетиков и антипиретиков, противовоспалительных, антилипидемических, сердечных гликозидов, бензодиазепидов, противомикробных, антидепрессантов и антипсихотических, антигипертензивных, антигистаминных и др.) [3].

В биоптате малых слюнных желез у больных с диагнозом хронического сиалоаденита не была нарушена структура дольковых желез, но количество функционирующих ацинусов в дольках было заметно уменьшено (50%, 60%), из-за атрофии ацинусного эпителия, слившихся ацинусов и выделения секрета в интерстициальные промежутки. Частыми гистопатологическими признаками эпителия центральных слюнных протоков были эозинофильный некроз и метаплазия, а дольковых – гипертрофия с сужением просветов. В некоторых случаях найдены миелоэпителиальные островки. У больных с хроническим сиалоаденитом в малых слюнных железах первенствовала диффузная периацинарная инфильтрация струмы плазматическими клетками и лимфоцитами. У некоторых больных наблюдалась только фиброзная васкулопатия со слабым или средним липоматозом струмы. Возможно, медиаторы клеток хронического диффузного воспаления могли стимулировать межацинарный фиброз и васкулопатию, стаз венул и атрофию структуры эпителия ацинусов (из-за фиброза), что вместе с адекватным повреждением эпителия слюнных протоков, имело значение для развития недостаточности выработки и выделения слюны и развитию сухости во рту (ксеростомия). Хроническое воспаление в малых слюнных железах могло спровоцировать воспалительные заболевания основных внутренних органов, которые часты в пожилом возрасте.

У больных с синдромом Шегрена увеличение иммуноглобулинов G, A, M и уменьшение CH_{50} подтверждает наличие аутоиммунного процесса. Кроме этого, для больных с синдромом Шегрена характерны антитела РФ, АНА, SSA и SSB. При заболевании синдромом Шегрена антиядерные антитела (гомогенного и зернистого типов свечения) находят у около 70% больных. Гомогенный тип свечения обуславливается антителами к дезоксирибонуклеиновым кислотам, которые как и при системной красной волчанке определяет наличие LE телец; в этом случае они найдены у 10% больных [13]. Зернистый тип свечения зависит от антител против растворимых рибонуклеопротеидов SSA/Ro и SSB/La. Указывается, что антитела против SSB/La в 71-87% и SSA/Ro в 88-96% случаях больных бывают во время синдрома Шегрена [2]. Другие авторы считают, что SSB/La – 40-60% и SSA/Ro 50-70% [9], имеются у больных с тяжелым клиническим течением синдрома Шегрена (опухание паротидовидных желез, выраженная дисфункция слюнных желез, гипергаммаглобулинемия, лимфопения и лейкопения, ревматоидный фактор [6, 7]). Эти антитела не очень специфичны синдрому Шегрена и у 5% больных с системной красной волчанкой также находят эти антитела SSA/Ro и SSB/La [11]. Наоборот, у 33% больных с синдромом Шегрена антитела не находили [10, 13].

Исследуя специфичность и чувствительность наличия SSA и SSB антител авторы указывают, что во время синдрома Шегрена чувствительность антител SSA/Ro - 45,9%, а специфичность – 89,1%, а антител SSB/La – 32,9% и 98,3% соответственно, в то время как чувствительность антиядерных антител 69%, специфичность только 58,8% [14].

ВЫВОДЫ

1. Для больных с синдромом Шегрена характерен недостаток рефлекторных и базисных слез, повреждение тяжелой степени роговицы и конъюнктивы (Ширмер I + Jones SP-77,14%), уменьшение выделения слюны (чувствительность – 85,71%, специфичность – 96,72%), у них чаще выявляются аутоантитела (РФ, АНА, SSA, SSB). У больных со старческим синдромом сухости сохраняется рефлекторное слезотечение и для них характерны легкой и средней степени повреждения роговицы и конъюнктивы, фарингоксероз, а не ксеростомия.
2. Для подтверждения старческого синдрома сухости необходима оценка гистопатологического анализа малых слюнных желез.
3. Создан алгоритм дифференциальной диагностики синдрома Шегрена и старческого синдрома сухости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anaya, J.M., Talal, N. Sjögren's syndrome// *Current Therapy in Allergy, Immunology, and Rheumatology*. Mosby-Year Book, Inc., 1996, 204-211.
2. Farris R.L., Stuchelli R.N. Sjogren's Syndrome and Keratoconjunctivitis Sicca// *Cornea* 10 (3): 207-209, 1991.
3. Garcia-Carrasco M., Cervera R., Rosa S.J., Ramos-Casals M., Mora R.M., Siso A., Jimenez S., Pallares L., Font J., Ingelmo M. Primary Sjögren's syndrome in the elderly: clinical and immunological characteristics// *Lupus*, 1999, 8, 20-3.
4. Greenspan J.S., Daniels T.E., Talal N., Sylvester R.A. The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies// *Oral Surg*, 1974, 37, 217-29.
5. Harris N.L. Lymphoid proliferation of salivary glands// *Am. J. Clin. Pathol.*, 1999, 111, 1, S94-S103.
6. Jacobsson L.T.H. and Manthorpe R. Epidemiology of Sjogren's Syndrome// *Rheumatology in Europe*, 1995; 24(2): 46-47.
7. Jacobsson LTH, Axell TE et al. Dry eyes or mouth. An epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjogren's syndrome// *J Autoimmunity* 1989; 2: 521-527.
8. Kenneth J. Rothman, Sander Greenland. *Modern Epidemiology*// USA. 1998, 115-135, 499-529.
9. Manthorpe R. and Jacobsson L.T.H. Sjogren's Syndrome// *Bailliere's Clinical Rheumatology*, - Vol. 9. No. 3 August, 1995; 483-496.
10. Muhlen C., Tan E.M. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases// *Sem. Arthritis Reum.* 24:323- 358,1995.
11. Ryckewaert A. *Rhumatologie. Pathologie osseuse et articulaire*// *Medecine- Sciences, Flammmation*. 304-305, 1987. Paris.
12. Schein O.D., Hochberg M.C., Muñoz B., Tielsch J.M., Bandeen-Roche K., Provost T., Anhalt G.J., West S. Dry eye and dry mouth in the elderly. A population-based assessment// *Arch Intern Med*, 1999, 159, 28,1359-63.
13. Tsuzuka K., Ogasavara T., Tojo T. et al. Relationship between autoantibodies and clinical parameters in Sjogren's syndrome// *Scand.J.Rheumatol.* 22: 1-9,1993.
14. Vitali C., Bombardieri S., Moutsopoulos H.M. et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome// *Arthritis Rheum.* 340- 347, 1993.

Поступила 16 января 2001 г