

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

ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ШЕГРЕНА У ДЕТЕЙ

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



Синдром Шегрена (СШ) – редкая патология у взрослых, которая в казуистических случаях выявляется у детей, в связи с чем практически нет данных об особенностях клинической картины, течения и диагностики этой нозологии в детском возрасте. Цель исследования: на основании оценки демографических данных, клинических проявлений и результатов лабораторно-инструментального обследования пациентов детского возраста с подтвержденным СШ выявить наиболее характерные особенности данной патологии при ювенильном дебюте и проанализировать объем проводимой терапии. Материалы и методы исследования: в ретроспективное исследование включены 30 пациентов с СШ. Результаты: у 4 пациентов (13,3%) верифицирован первичный СШ, у остальных СШ квалифицирован как вторичный в рамках другого ревматического заболевания (РЗ). Медиана возраста дебюта РЗ составила 10,4 лет (7; 13,75). Медиана длительности болезни на момент подтверждения СШ – 3 года (0,85; 4,4 лет). Повторные эпизоды паротита были у 8 пациентов. Изолированное поражение слюнных желез выявлено у 24 пациентов, сочетанное с поражением слезных желез – у 6 пациентов. Сухой синдром диагностирован у 8 пациентов. Все пациенты имели внежелезистые проявления РЗ, чаще всего выявлялись конституциональные нарушения, суставной синдром, лимфаденопатия, поражение кожи. Наиболее распространенным сочетанием иммунологических нарушений было наличие антинуклеарного фактора, РФ и анти-Ro антител. Объем терапии подбирали индивидуально в зависимости от ведущих проявлений и активности РЗ с необходимостью назначения генно-инженерного биологического препарата у 66,7% пациентов, в качестве препаратов выбора с учетом СШ предпочтение было отдано ритуксимабу и абатацепту. Заключение: раннее выявление СШ при РЗ у детей является крайне важным для определения терапевтической тактики, особенно выбора генно-инженерной биологической терапии и оценки прогноза. У детей СШ длительно не имеет специфических клинических проявлений. Гипергаммаглобулинемия, положительный РФ при нестойком характере артрита, неспецифические проявления кожного синдрома, рецидивирующий паротит должны настороживать врачей в плане развития СШ.

Ключевые слова: синдром Шегрена у детей, рецидивирующий неинфекционный паротит, сialogрафия, сухой синдром.

Цит.: М.И. Каледа, И.П. Никишина, А.Н. Латыпова. Опыт диагностики и лечения синдрома Шегрена у детей. Педиатрия. 2019; 98 (3): 74–82.

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

EXPERIENCE IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF SJOGREN SYNDROME IN CHILDREN

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, laboratory of pediatric rheumatic diseases, Moscow, Russia

Контактная информация:

Каледа Мария Игоревна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
Адрес: Россия, 115522, г. Москва,
Каширское шоссе, 34А

Тел.: (495) 109-29-10, E-mail: kaleda-mi@yandex.ru
Статья поступила 27.03.19,

принята к печати 15.05.19.

Contact Information:

Kaleda Maria Igorevna – Ph.D., senior researcher of Laboratory of pediatric rheumatic diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
Address: Russia, 115622, Moscow,
Kashirskoye shosse, 34A

Tel.: (495) 109-29-10, E-mail: kaleda-mi@yandex.ru
Received on Mar. 27, 2019,
submitted for publication on May 15, 2019.

Sjogren syndrome (SS) is a rare pathology in adults, which is detected in children in casuistic cases, and therefore there is almost no data on peculiarities of clinical picture, course and diagnostics of this nosology in childhood. Objective of the research: basing on evaluation of demographic data, clinical manifestations and results of laboratory and instrumental examination of pediatric patients with confirmed SS, to identify the most characteristic features of this pathology in juvenile debut and to analyze the therapy amount. Materials and methods: 30 patients with SS were included in a retrospective study. Results: in 4 patients (13,3%) SS was verified, in the other SS was qualified as secondary within another rheumatic disease (RD). The median RD debut age was 10,4 years (7; 13,75). Median disease duration at the time of SS confirmation was 3 years (0,85; 4,4 years). 8 patients had repeated episodes of parotitis. An isolated salivary glands lesion was in 24 patients, combined with lacrimal glands lesion in 6 patients. Dry syndrome was diagnosed in 8 patients. All patients had non-glandular RD manifestations, most often constitutional disorders, articular syndrome, lymphadenopathy, and skin lesions. The most common combination of immunological disorders was ANF, RF, and anti-Ro antibodies. The amount of therapy was selected individually depending on leading manifestations and RD activity with the need of genetically engineered biological preparations (GEBP) in 66,7% of patients; medicines of choice considering SS were rituximab and abatacept. Conclusion: early detection of SS with RD in children is extremely important for determining therapeutic tactics, especially the selection of genetic engineering biological therapy and prognostic evaluation. In children SS has no specific clinical manifestations for a long time. Hypergammaglobulinemia, positive RF with the unstable nature of arthritis, nonspecific manifestations of skin syndrome, recurrent parotitis should warn doctors about possible SS development.

Keywords: *Sjogren syndrome in children, recurrent non-infectious parotitis, sialography, dry syndrome.*

Quote: M.I. Kaleda, I.P. Nikishina, A.N. Latypova. *Experience in the diagnosis and treatment of Sjogren Syndrome in children. Pediatria. 2019; 98 (3): 74–82.*

Синдром Шегрена (СШ) – хроническое аутоиммунное заболевание, которое чаще всего диагностируется у женщин старше 40 лет и имеет широкий спектр клинических проявлений, варьирующий от локальной симптоматики в области экзокринных желез до системных проявлений, включающих поражение кожи, суставов, внутренних органов, нервной системы, гематологические и иммунологические нарушения [1–3]. Визитная карточка СШ – поражение слюнных и слезных желез с формированием характерной триады, включающей ксеростомию, ксерофтальмию и наличие различных аутоантител [1, 2]. Снижение продукции слюны и изменение ее физико-химических свойств вызывают прогрессирование кариеса, рецидивы стоматита и кандидоза слизистых оболочек, что вносит дополнительный вклад в снижение качества жизни пациента [4]. Особую ответственность на врача-педиатра, осуществляющего диагностику и выбор терапевтической тактики у пациентов детского возраста с маломанифестными проявлениями СШ, накладывает бесспорный факт о повышенном риске развития неоплазий, особенно лимфопролиферативных заболеваний при СШ [1, 3]. Заболевание имеет выраженную гендерную зависимость, соотношение женщин и мужчин варьирует от 20:1 до 9:1 [3, 5], средний возраст начала чаще всего соответствует возрастному интервалу от 30 до 50 лет [6]. СШ редко встречается у детей; как правило, имеются описания отдельных случаев или серии наблюдений, посвященных в основном первичному СШ (болезни Шегрена) [3, 7, 8]. Возраст

на момент верификации диагноза, по данным большинства исследователей, колеблется от 4 до 16 лет (средний возраст 9,84 года), соотношение девочек и мальчиков составляет 5:1 [9]. Нам не удалось найти в доступной литературе сведений о распространенности и заболеваемости СШ у детей, за исключением публикации М. Томиита и соавт., которые указывают, что в Японии заболеваемость СШ составляет 0,04 на 100 тыс детского населения [10]. В последнее время, по мнению ряда авторов, становится очевидным нарастание частоты СШ в педиатрической практике [3, 6], что в сочетании с отсутствием установленных диагностических критериев для диагностики СШ в популяции детей и подростков и сведениями о том, что СШ с ювенильным дебютом отличается по клинической картине и иммунологическим проявлениям от аналогичного заболевания у взрослых [3, 6], свидетельствует об актуальности изучения данной патологии. В настоящем исследовании, основываясь на нашем опыте по диагностике и лечению СШ у детей, мы попытались выделить особенности клинической картины и лабораторных изменений, позволяющие заподозрить СШ, и обобщили опыт Федерального центра по лечению подобных больных.

Цель исследования: на основании оценки демографических данных, клинических проявлений и результатов лабораторно-инструментального обследования пациентов детского возраста с подтвержденным СШ выявить наиболее характерные особенности этого заболевания при ювенильном дебюте и проанализировать объем проводимой терапии.

Российские диагностические критерии синдрома (болезни) Шегрена (2001)*

Симптомы	Метод диагностики
I. Сухой керато-конъюнктивит	1) Снижение слезовыделения по тесту Ширмера <10 мм за 5 мин; 2) окрашивание эпителия роговицы/конъюнктивы флюоресцеином (I–III ст.); 3) снижение времени разрыва прекорнеальной слезной пленки <10 с
II. Паренхиматозный сиаладенит	1) Сиалометрия стимулированная <2,5 мл за 5 мин; 2) сиалография – обнаружение полостей >1 мм; 3) очагово-диффузная лимфогистиоцитарная инфильтрация в биоптатах малых слюнных желез (≥ 2 фокусов** в 4 mm^2)
III. Лабораторные признаки	1) Положительный РФ или 2) положительный антинуклеарный фактор или 3) наличие анти-SS A/Ro и (или) анти-SS B/La антiaядерных антител

*Диагноз болезни Шегрена (первичный СП) может быть поставлен при наличии критерии I и II и не менее одного признака из III критерия, при исключении других аутоиммунных заболеваний. СП может быть поставлен при наличии четко верифицированного ревматического заболевания и одного из первых двух критериев. **Фокус – скопление не менее 50 лимфоидных клеток в 4 mm^2 поверхности слюнной железы.

Материалы и методы исследования

В ретроспективное исследование включены пациенты, проходившие стационарное лечение в детском отделении института в период с января 2013 по декабрь 2018 гг., у которых по итогам обследования был установлен диагноз СП. Для верификации диагноза применяли Российские диагностические критерии 2001 г. (табл. 1) [11]. Для решения поставленной задачи было проведено исследование в рамках фундаментальной научно-исследовательской работы лаборатории ревматических заболеваний детского возраста института. Для проведения биопсии малой слюнной железы и при назначении терапии «of label» проводили стандартную процедуру подписание информированного согласия. Все случаи назначения терапии «of label» осуществляли решением консилиума и проходили одобрение этического комитета института.

СП диагностирован у 30 пациентов, среди которых 5 мальчиков (16,7%). Основанием для госпитализации у всех пациентов были отсутствие эффекта от терапии, назначенной по поводу установленного ранее по месту жительства ревматического заболевания (РЗ), либо особенности течения заболевания, не вполне укладывающиеся в клиническую картину верифицированной ранее нозологии. На момент первичного обращения у пациентов имелись следующие диагнозы: у 16 (53,4%) – ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), у 12 (40%) – системная красная волчанка (СКВ), у одного (3,4%) – аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпурра, у одного (3,4%) – неуточненное соединительнотканное заболевание. Только у 3 пациентов (10%) до обращения в наш центр обсуждался вероятный СП. При возникновении в ходе обследования в нашем отделении подозрения на наличие СП пациентам назначали стоматологическое обследование (консультация стоматолога, сиалометрия, сиалография, ультразвуковое исследование (УЗИ) слюнных желез, 14 пациентам – биопсия малой

слюнной железы), офтальмологическое обследование (консультация окулиста, проведение теста Ширмера), исследование расширенной панели аутоантител, при наличии показаний – мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов грудной клетки, проведение иммунохимического анализа крови и мочи, консультацию онкогематолога.

Результаты

Среди наших пациентов соотношение девочек и мальчиков составило 5:1. У 4 пациентов (13,3%) верифицирован первичный СП, у остальных СП квалифицирован в рамках вторичного: в сочетании с СКВ – у 9 пациентов; с ЮРА, серопозитивный по РФ – у 10 пациентов; с системной склеродермией – у одного пациента; как компонент смешанного заболевания соединительной ткани – у 3 пациентов; перекрестного синдрома – у 3 пациентов. Среди пациентов с СКВ, госпитализированных в течение указанного периода, СП был выявлен у 14,3%, среди пациентов с ЮРА – у 11,1%.

7 детей (23,3%) имели родственников 1-й и 2-й степени родства с различными аутоиммунными заболеваниями, у 5 из них (16,7%) семейный анамнез был отягощен по различным РЗ, случаев СП в семьях не выявлено. Медиана возраста дебюта РЗ составила 10,4 лет (7; 13,75), 16,7% пациентов развили первые признаки РЗ в дошкольном возрасте, самый ранний дебют зафиксирован в возрасте 1 года. Медиана длительности болезни на момент подтверждения СП – 3 года (0,85; 4,4 лет), максимальный срок от момента манифестации РЗ до верификации СП составил 16,25 лет (рис. 1а). У 83% больных диагноз верифицирован после 10-летнего возраста, у половины пациентов – в возрасте старше 15 лет (рис. 1б).

Клинические проявления СП у наших пациентов условно можно разделить на две группы: локальные симптомы, связанные с поражением

слюнных и слезных желез, и внежелезистые системные проявления.

Повторные эпизоды паротита выявлены в анамнезе у 8 пациентов (26,7%), двое из них – с первичным СШ. Только у 2 пациентов опухание слюнных желез отмечалось непосредственно в дебюте заболевания. Всем детям проводилось стоматологическое обследование (осмотр стоматолога, УЗИ слюнных желез, сиалометрия). Сиалография выполнена 28 пациентам, в одном случае имелось противопоказание – аллергическая реакция на йодсодержащие препараты, в другом – отказ родителей. 14 пациентам проведена биопсия малой слюнной железы. По итогам обследования у всех пациентов выявлены признаки паренхиматозного сиаладенита. Изолированное поражение слюнных желез имелось у 24 пациентов, сочетание с поражением слезных желез – у 6 пациентов, случаев изолированного поражения слезных желез не обнаружено. Характерные изменения по данным УЗИ слюнных желез отмечались у 100% пациентов (рис. 2), во всех случаях эти изменения сочетались с региональной лимфаденопатией. У всех пациентов, которым выполнялась сиалография, обнаружены типичные проявления СШ (рис. 3а). По данным сиалометрии сухой синдром выявлен у 8 пациентов (26,7%), из них повторные паротиты в анамнезе имели лишь 4. Он сочетался с множественным кариесом, повышенной травматизацией слизистой оболочки ротовой полости, рецидивирующими кандидомикозом ротовой полости. Снижение слезопродукции зафиксировано у 6 пациентов (20%). Интересно отметить, что при первичном СШ только у одной пациентки из 4 выявлена ксеростомия при давности заболевания около 4,5 лет, что оказалось сопоставимым в процентном соотношении с частотой выявления сухого синдрома при вторичном СШ.

При биопсии малой слюнной железы диагноз подтвержден морфологически во всех случаях, характерным признаком было наличие лимфоидной инфильтрации в биоптате. У 2 пациенток высокая нестабильность ядерного материала по данным биопсии потребовала дополнительного дифференциально-диагностического поиска, включавшего иммунохимический анализ крови и мочи, консультацию онкогематолога, МСКТ органов грудной клетки для исключения лимфопролиферативного заболевания. У одного пациента по данным гастроэнтерологического обследования выявлена панкреатопатия.

Среди наших пациентов наблюдался широкий спектр системных проявлений (табл. 2). 50% пациентов имели конституциональные нарушения в виде слабости, снижения массы тела, субфебрилитета. У большинства пациентов присутствовал суставной синдром в виде симметричного полиартрита (83,3%) и лимфаденопатии (76,7%). У пациентов с первичным СШ суставной синдром не носил стойкий характер;

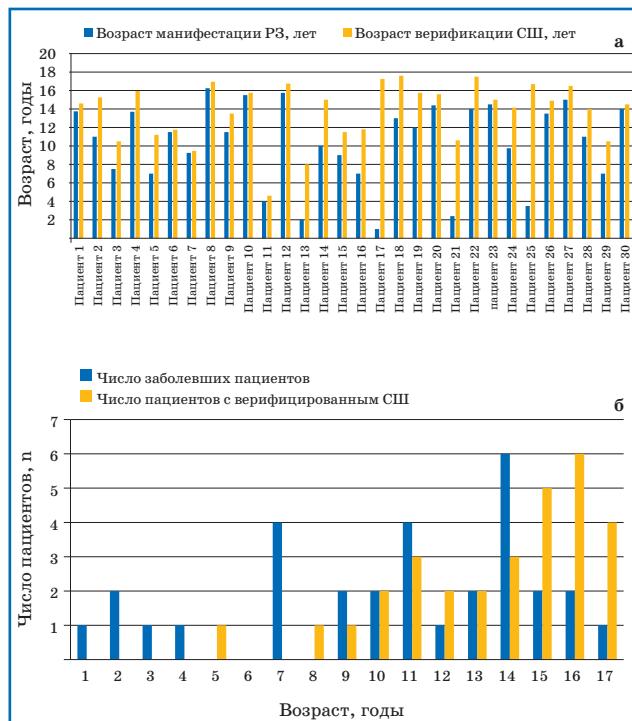


Рис. 1. Соотношение возраста дебюта РЗ и возраста верификации СШ для каждого пациента в исследуемой группе (а); динамика соотношения числа заболевших и числа пациентов с верифицированным СШ в зависимости от возраста (б).

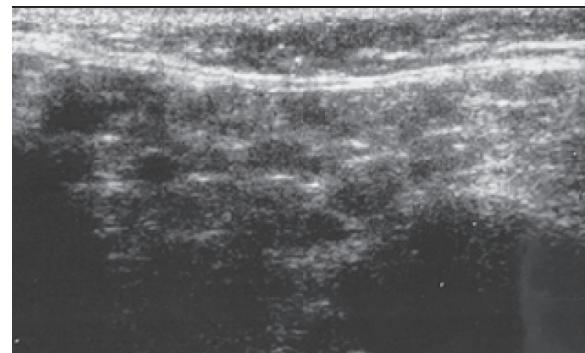


Рис. 2. Характерные изменения околоушной слюнной железы при УЗИ у пациентки Д., 10 лет с первичным СШ.

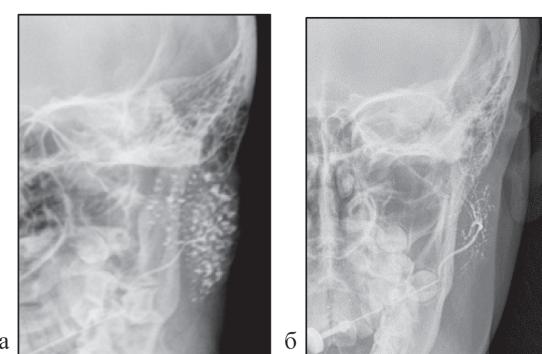


Рис. 3. Изменения слюнной железы по данным сиалографии при СШ у пациентки Б. с диагнозом ЮРА, полиартрит, серопозитивный по РФ в сочетании с СШ: а – боковая проекция, исходные данные; б – боковая проекция через 2,5 года от начала терапии, после 5-го курса ритуксимаба (собственное наблюдение).

рентгенологических изменений, характерных для длительно текущего артрита, не выявлено.

У 23,3% пациентов по данным МСКТ имелось интерстициальное поражение легких, потребовавшее дополнительного дифференциально-диагностического поиска. У одной пациентки с СКВ и СШ был выявлен аутоиммунный гепатит, у другой с диагнозом ЮОРА, серопозитивный по РФ и АЦЦП (антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду) полиартрит – аутоиммунный тиреодит. У одной пациентки с ЮОРА, серопозитивным по РФ и АЦЦП, дважды наблюдались эпизоды неврита зрительного нерва.

У 60% больных выявлялись различные кожные проявления (рис. 4): 36,7% – синдром Рейно, 31% – эритематозные высыпания, 30% – ливеноидные высыпания, 26,7% – капилляриты, 20,6% – фотодерматит, 13,3% – геморрагические высыпания, 10% – узловатая эритема, 6,7% – проявления Ro-ассоциированного кожного васкулита, 3,3% – повторные эпизоды анулярной эритемы.

У 17 больных (56,7%) зафиксированы гематологические нарушения: анемия – у 36,7%, лейко/лимфопения – у 30%, тромбоцитопения – у 13,3%, поликлональная гипергаммаглобулинемия – у 26,7% с максимальным нарастанием уровня гамма-глобулинов сыворотки у одной пациентки с первичным СШ до 37% (норма

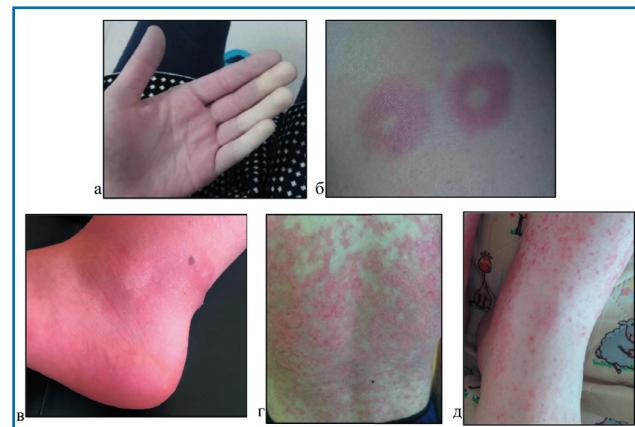


Рис. 4. Кожные изменения, выявленные у пациентов с СШ:
а – синдром Рейно; б – анулярная эритема; в – узловатая эритема; г – Ro-ассоциированный кожный васкулит; д – геморрагические высыпания (собственные наблюдения).

9,5–19,8 г/л) при общем белке 105 г/л (норма 66–87 г/л).

В исследуемой группе обнаружен широкий спектр аутоантител (табл. 3). У всех пациентов выявлялся антинуклеарный фактор (АНФ) на культуре клеток Нер-2 в диагностическом титре (1/320 и выше). Обращено внимание, что у половины больных АНФ выявлялся в титре 1/1280 и выше, нуклеолярного (гомогенного и/или крап-

Таблица 2

Системные проявления, выявленные в исследуемой группе больных

Клинические проявления	Общее число пациентов (n=30), %	Первичный СШ (n=4)	Вторичный СШ (n=26)
Конституциональные нарушения	15 (50%)	2	13
Суставной синдром	25 (83,3%)	4	21
Лимфаденопатия	23 (76,7%)	4	19
Кожный синдром	18 (60%)	2	16
Поражение легких	7 (23,3%)	1	6
Поражение нервной системы	4 (13,3%)	–	4
Поражение почек	2 (6,7%)	–	2
Гематологические нарушения	17 (56,7%)	2	15
Анемия	11 (36,7%)	1	10
Лейко/лимфопения	9 (30%)	1	8
Тромбоцитопения	4 (13,3%)	–	4
Поликлональная гипергаммаглобулинемия	8 (26,7%)	2	6

Таблица 3

Иммунологические нарушения, выявленные в исследуемой группе больных

Иммунологические нарушения	Общее число пациентов, %	Первичный СШ (n=4)	Вторичный СШ (n=26)
АНФ Нер-2	30 (100%)	4	26
РФ	17 (56,7%)	4	13
АЦЦП	7 (23,3%)	–	7
Анти-DНК	13 (43,3%)	–	13
Анти-Ro антитела	18 (60%)	4	14
Анти-La антитела	8 (27,6%)	3	5
Анти-Sm	8 (27,6%)	1	7
Антицентромерные антитела	1 (3,4%)	–	1
Анти-RNP	9 (30%)	1	8
Гипокомпллементемия	5 (16,7%)	1	4
Анти-Scl-70	1 (3,4%)	–	1

Лечение до и после верификации СШ

Лекарственные препараты		До верификации СШ, n (%)	После верификации СШ, n (%)
Глюкокортикоиды	per os	15 (50%)	24 (80%)
	внутривенно	13 (43,3%)	11 (36,7%)
НПВП		20 (66,7%)	20 (66,7%)
Болезнь-модифицирующие препараты	Метотрексат	11 (36,7%)	14 (46,7%)
	Азатиоприн	2 (6,7%)	6 (20%)
	Циклофосфан	1 (3,4%)	—
	Микофенолата мофетил	1 (3,4%)	3 (10%)
	Гидроксихлорохин	11 (36,7%)	13 (43,3%)
Генно-инженерные биологические препараты	Ингибиторы ФНО α	2 (6,7%)	—
	Белимумаб	1 (3,4%)	—
	Ритуксимаб	—	13 (43,3%)
	Абатацепт	1 (3,4%)	10 (33,3%)

чаторого) свечения. Наиболее распространенным сочетанием иммунологических нарушений было наличие АНФ, РФ и анти-Ro антител (суммарно у 12 пациентов – 40%, при первичном СШ – у 100%). У всех пациентов с первичным СШ РФ выявлялся в низких титрах, не превышавших 2–3-кратного отклонения от верхней границы референсных значений.

Всем пациентам по итогам обследования осуществляли коррекцию терапии с учетом выявленного СШ и активности основного заболевания (табл. 4). 1/3 пациентов получала глюкокортикоиды в средних и высоких дозах, при коррекции терапии у большинства больных акцент был сделан на подбор базисной терапии за счет синтетических болезнь-модифицирующих препаратов (БПВП) и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при снижении общей дозы пероральных глюкокортикоидов. Все пациенты получали терапию БПВП, в т.ч. 1/3 пациентов – комбинированную базисную терапию цитостатическим препаратом и гидроксихлорохином.

До верификации СШ 4 пациента (13,3%) получали ГИБП. После уточнения диагноза первичное назначение либо замена ГИБП осуществлена у 20 пациентов (66,7%). Показанием для коррекции терапии за счет назначения/замены БПВП и ГИБП была высокая клинико-лабораторная активность заболевания с низкой эффективностью предшествующей терапии. С учетом высокого риска лимфопролиферации при СШ, обуславливающего относительные ограничения на применение ингибиторов фактора некроза опухолей альфа (ФНО α), препаратами выбора были ритуксимаб или абатацепт. Опыт применения одного ГИБП имели 14 пациентов, двух ГИБП – 6 пациентов. У 2 пациентов, ранее получавших адалимумаб и этанерцепт, выявление СШ явилось дополнительным аргументом для отмены терапии ФНО-ингибиторами.

После коррекции терапии у всех пациентов удалось добиться купирования активности основного заболевания при хорошей переносимости терапии, однако детальный анализ

результатов терапии не входил в задачи данного исследования.

Обсуждение

Сложность диагностики СШ у детей обусловлена его низкой распространенностью, широким спектром неспецифических внежелезистых проявлений, отсутствием, как правило, «сухого» синдрома [1, 2]. Дополнительные диагностические проблемы связаны с тем, что СШ может быть как самостоятельным заболеванием, так и рассматриваться в рамках другой аутоиммунной патологии. На сегодняшний день отсутствуют четко сформулированные критерии СШ, которые могли бы эффективно использоваться педиатрами. В своей практике мы использовали Российские диагностические критерии, опубликованные в 2001 г. (табл. 1) [11]. Классификационные критерии для болезни Шегрена, предложенные ACR-EULAR в 2016 г. [12], на наш взгляд, сложны для применения в педиатрической практике, так как далеко не во всех случаях возможно выполнение биопсии малой слюнной железы пациенту детского возраста (в нашем исследовании биопсия выполнена 46,7% пациентов), а также адекватное проведение нестимулированного теста Ширмера и нестимулированной секреции слюнной железы. Согласно исследованию N. Yokogawa и соавт. [13], диагностическая значимость критерии СШ для взрослых в педиатрической практике невысока, в качестве дополнительных значимых для этой возрастной категории пациентов критерии предложено включение рецидивирующего паротита, морфологическое исследование биоптата малой слюнной железы с учетом большой редкости сухого синдрома у детей. Анализ литературных источников убедительно доказывает, что рецидивирующий паротит у несовершеннолетних – распространенное клиническое проявление первичного СШ [5, 8, 10, 14], и хотя паротит часто встречается в детском возрасте, при его повторных эпизодах обязательно следует назначать обследование на СШ. Важно помнить, что

изолированный паротит нередко может иметь инфекционный генез, в т.ч. у пациентов с уже верифицированным РЗ, поэтому исключение инфекции должно проводиться в первую очередь.

Существенную помощь в качестве скринингового обследования при подозрении на СШ оказывает УЗИ слюнных желез. В настоящее время включение УЗИ в диагностические критерии СШ достаточно широко обсуждается в литературе [15]. УЗИ большой слюнной железы является неинвазивным, необлучающим методом визуализации, продемонстрировавшим хорошую чувствительность и высокую специфичность (до 94%) [15, 16]. Ряд исследований демонстрирует корреляцию между данными УЗИ и оценкой фокуса при морфологическом исследовании биоптата малой слюнной железы [16]. По нашим данным, 100% пациентов, у которых был верифицирован СШ, имели патогномоничные ультразвуковые признаки. При этом наше исследование подтвердило низкую частоту сухого синдрома у детей (26,7%) при очень скучных жалобах в отличии от данных литературы по взрослым пациентам [7, 8, 10, 11]. Подобные возрастные различия могут быть объяснены более медленным формированием сухого синдрома в силу физиологических особенностей детского возраста со склонностью к гиперсаливации. Тем не менее, даже маломанифестное снижение функции слюнных желез приводит к большей частоте кариеса, периодонтита и стоматита у детей так же, как и у взрослых пациентов [4, 10, 11, 17], что мы наблюдали в клинической практике.

Разнообразная по спектру проявлений клиническая картина у наших пациентов наглядно подтверждает, что клинический фенотип СШ у детей очень вариабелен в отличие от взрослых [1]. Чаще всего доминировали общеконституциональные нарушения, лимфаденопатия и суставной синдром, что согласуется с результатами других авторов [3, 8, 13]. Более $\frac{1}{3}$ детей в качестве одного из ранних признаков заболевания имели феномен Рейно (рис. 4а), что также соответствует литературным данным.

В нашем исследовании выявлен широкий спектр различных аутоантител. У всех пациентов обнаружен АНФ Нер-2 в высоком титре. Более половины пациентов имели положительный РФ и анти-Ro антитела, что согласуется с данными A. Fayyaz и соавт. о том, что РФ выявляется у 36–74% пациентов с СШ и ассоциируется с внежелезистыми проявлениями заболевания, анти-Ro антитела – у 50–70% пациентов, чаще молодого возраста с высокой активностью заболевания [20]. Исследование M. Stiller и соавт. продемонстрировало, что при вторичном СШ у детей по сравнению с первичным СШ чаще выявлялись положительный АНФ, РФ и анти-Ro-антитела [8]. С учетом данных, полученных E. Theander и соавт. [21], о том, что при первичном СШ аутоантитела, особенно АНФ и

анти-Ro антитела обнаруживаются у пациентов за 18–20 лет до клинической манифестации СШ, т.е. могут присутствовать в детском возрасте, практикующему врачу необходимо помнить о возможности развития СШ у тех детей и подростков, которые имеют диагностический титр аутоантител и в ряде случаев общеконституциональные нарушения, но не имеют клинических и гематологических проявлений заболевания.

Принципиальных различий в дебюте при первичном и вторичном СШ в детской популяции, по данным литературы, не выявлено [3, 7, 8, 17]. В нашем исследовании было всего 4 пациента с первичным СШ, поэтому такой анализ не может считаться вполне корректным, однако следует отметить, что все эти пациенты были женского пола, имели лимфаденопатию, нестойкий суставной синдром, положительный РФ в сравнительно низком титре и положительные антиRo-антитела, у двоих присутствовала поликлональная гипергаммаглобулинемия. 86,7% наших пациентов имели вторичный СШ в рамках других РЗ, в большинстве случаев при СКВ и серопозитивном ЮРА. По данным литературы, у пациентов с СКВ СШ выявляется в 9–19% случаев, с РА взрослых – в 4–31%, с системной склеродермией – в 14–20% [18]. С учетом возможной схожести клинической картины при первичном и вторичном СШ при необходимости проведения дифференциального диагноза в качестве окончательных аргументов могут служить данные объективных инструментальных методов исследования (сиалометрия, сиалография, биопсия малой слюнной железы, исследование секреции слезных желез), что подтвердил наш практический 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 [19]. Кроме того, вторичный СШ может сопутствовать СКВ [18, 19], в нашей группе диагноз СКВ был подтвержден у 30% пациентов, что составило 14,3% от всех пациентов с СКВ за этот период. В целом, у больных СКВ с СШ, по данным литературы, кроме повышенной экспрессии анти-Ro и анти-La антител, чаще выявляются антитела к RNP (эстрагируемые ядерные антигены – рибонуклеопротеины) и позитивный РФ, а также феномен Рейно, но реже – поражение почек и тромбоцитопения [6].

Госпитализируемые в наше отделение пациенты в подавляющем большинстве случаев имеют определенный «стаж» заболевания и ранее установленный диагноз РЗ, а также опыт недостаточной эффективности терапии, иногда достаточно длительной и, как правило, поликомпонентной. Своевременная диагностика СШ в подобных ситуациях может оказать решающее влияние на выбор дальнейшей тактики лечения, которая определяется в т.ч. вероятностью неблагоприятного прогноза за счет риска лимфопроли-

феративного заболевания, а также более раннего формирования органных повреждений [22]. По данным N.G. Singer и соавт., 5% взрослых пациентов с СШ отмечали появление первых признаков заболевания до 12-летнего возраста [1], что повышает риск развития у них онкологии за счет большей длительности заболевания.

В качестве ориентира для выбора терапии мы использовали рекомендации по лечению взрослых больных [23, 24]. Выбор базисного препарата обусловливался активностью основного заболевания, назначение гидроксихлорохина как в виде монотерапии, так и в комбинации с цитостатическими препаратами базировалось на имеющихся на сегодняшний день данных о хорошем ответе общеконституциональных проявлений СШ на этот препарат, а также сведениях о снижении уровня липидов и уменьшении риска тромботических осложнений под влиянием такой терапии, ее гепатопротективном действии и уменьшении риска развития диабета [25, 26]. Выбор ГИБП у наших пациентов основывался на литературных данных об эффективном применении в подобных случаях ритуксимаба и абатацепта, хотя формально для СШ, особенно первичного, нет официально зарегистрированных показаний для этих препаратов [23, 24].

Наш опыт применения и ритуксимаба, и абатацепта оказался весьма успешным, что наглядно демонстрирует результат сialogрафии, выполненный после 5 курсов ритуксимаба у одной пациентки (рис. 3б). Однако необходимо более длительное наблюдение с последующим детальным анализом, запланированное в рамках продолжения исследования. Назначение ФНО-ингибиторов лимитировалось как повышенным риском лимфопROLиферации, так и данными об отсутствии клинически значимого эффекта непосредственно на железистые проявления СШ подобной терапии при положительном влиянии на общеконституциональные нарушения и полиартрит [27]. У двоих наших пациентов до выявления СШ имелся опыт применения ингибиторов ФНО α с формированием вторичной неэффективности терапии, что соответствует данным литературы о лимитированном результате подобного лечения [27].

В заключение хотелось бы отметить, что имеющиеся на сегодняшний день диагностические

возможности и расширяющийся арсенал лекарственных препаратов дают многообещающие результаты для пациентов, страдающих СШ. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы помочь врачам лучше понимать, диагностировать и лечить пациентов с СШ, дебютировавшим в детском возрасте. Учитывая его редкую распространенность, представляется полезным проведение многоцентрового исследования, чтобы больший объем полезной информации мог способствовать лечению этого заболевания у несовершеннолетних больных. На настоящий момент клинические рекомендации по диагностике и терапии СШ у детей отсутствуют, хотя необходимость их создания безусловно назрела.

Заключение

Важность своевременной диагностики СШ при РЗ у детей и подростков обусловлена необходимостью раннего назначения адекватной терапии для улучшения прогноза. Основанием для включения в круг дифференцируемых состояний СШ могут быть рецидивы паротита в анамнезе, кожные высыпания, не вполне типичные для обсуждаемого ревматологического диагноза, нетипичное течение суставного синдрома, рецидивирующий синдром Рейно в отсутствии четких критериев другого РЗ, одновременное наличие и/или последовательная смена симптоматики нескольких РЗ, наличие гипергаммаглобулинемии, сочетание положительного АНФ с положительным РФ и анти-Ro антителами.

При подозрении на СШ у детей в перечень обязательных обследований необходимо включать УЗИ слюнных желез, которое может рассматриваться в качестве скрининговой процедуры, стоматологическое и офтальмологическое обследование в соответствии с международными рекомендациями, при наличии лимфаденопатии и гипергаммаглобулинемии – консультацию онкогематолога, выполнение иммунохимического анализа крови и мочи, определение расширенного спектра аутоантител.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Kaleda M.I. 0000-0002-0513-6826

Nikishina I.P. 0000-0003-1842-0348

Литература

1. Singer NG, Tomanova-Soltys I, Lowe R. Sjögren's syndrome in childhood. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2008; 10 (2): 147–155. Review. PubMed PMID: 18460271.
2. Kobayashi I, Furuta H, Tame A, Kawamura N, Kojima K, Endoh M, Okano M, Y. Sakiyama. Complications of childhood Sjögren syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 1996; 155: 890–894.
3. Movva S, Carsons S. Review of pediatric Sjögren's syndrome. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2014; 27 (3): 111–1146. DOI: 10.1089/ped.2013.0326;
4. Tomiita M, Takei S, Kuwada N, Nonaka Y, Saito K, Shimojo N, Kohno Y. Efficacy and safety of orally administered pilocarpine hydrochloride for patients with juvenile-onset Sjögren's syndrome. *Mod. Rheumatol.* 2010; 20: 486–490.
5. Baszis K, Toib D, Cooper M, French A, White A. Recurrent parotitis as a presentation of primary pediatric Sjögren syndrome. *Pediatrics.* 2012; 129: 179–182.
6. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin. Epidemiol.* 2014; 6: 247–255. Published 2014 Jul 30. DOI: 10.2147/CLEP.S47399;
7. Cimaz R, Casadei A, Rose C, Bartunkova J, Sediva A, Falcini F, Picco P, Taglietti M, Zulian F, Ten Cate R, Sztajanbok FR, Voulgari PV, Drosos AA. Primary Sjögren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey. *Eur. J. Pediatr.* 2003; 162 (10): 661–665. DOI: 10.1007/s00431-003-1277-9;
8. Stiller M, Golder W, Doring E, Biedermann T. Primary and secondary Sjögren's syndrome in children – a comparative study. *Clin. Oral Investig.* 2000; 4 (3): 176–182. DOI: 10.1007/s007840000070;
9. 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; 34 (5): 427–430. Review. PubMed PMID: 23211922.

10. 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; 39 (2): 268–272. PubMed PMID: 9141270.
11. Васильев В.И. Клиника, диагностика и дифференциальная диагностика болезни Шегрена. *Русский медицинский журнал*. 2008; 16 (10): 638–648.
12. Shibuski CH, Shibuski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, Rasmussen A, Scofield H, Vitali C, Bowman SJ, Mariette X; International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 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.
13. 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; 34 (2): 343–351. Epub 2016 Jan 20. PubMed PMID: 26812559.
14. Longhi BS, Appenzeller S, Centeville M, Gusmão RJ, Marini R. Primary Sjögren's syndrome in children: is a family approach indicated? *Clinics (Sao Paulo)*. 2011; 66: 1991–1993.
15. Mossel E, Delli K, van Nimwegen JF, Stel AJ, Kroese FGM, Spijkervet 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; 76 (11): 1883–1889. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-211250.
16. Jonsson MV, Baldini C. Major Salivary Gland Ultrasonography in the Diagnosis of Sjögren's Syndrome: A Place in the Diagnostic Criteria? *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2016; 42 (3): 501–517. DOI: 10.1016/j.rdc.2016.03.008.
17. Virdee S, Greenan-Barrett J, Curtin C. A systematic review of primary Sjögren's syndrome in male and paediatric populations. *Clin. Rheumatol.* 2017; 36: 2225–2236. DOI: 10.1007/s10067-017-3745-z;
18. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Font J. The overlap of Sjögren's syndrome with other systemic autoimmune diseases, *Semin Arthritis Rheum.* 2007; 36: 246–255. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2006.08.007.
19. Hernández-Molina G, Zamora-Legoff T, Romero-Díaz J, Nuñez-Alvarez CA, Cárdenas-Velázquez F, Hernández-Hernández C, Calderillo M L, Marroquín M, Recillas-Gispert C, Ávila-Casado C, Sánchez-Guerrero J; Predicting Sjögren's syndrome in patients with recent-onset SLE. *Rheumatology*. 2013; 52 (8): 1438–1442. DOI: 10.1093/rheumatology/kei141.
20. Fayyaz A, Kurien BT, Scofield RH. Autoantibodies in Sjögren's Syndrome. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2016; 42 (3): 419–434. DOI: 10.1016/j.rdc.2016.03.002.
21. Theander E, Jonsson R, Sjöström B, Brokstad K, Olsson P, Henriksson 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): 2427–2436. DOI: 10.1002/art.39214. PubMed PMID: 26109563.
22. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165 (20): 2337–2344. Review. PubMed PMID: 16287762.
23. Valim V, Trevisani VF, Pasoto SG, Serrano EV4, Ribeiro SL5, Fidelix TS6, , Vilela VS, Prado LL, Tanure LA, Libório-Kimura TN, Brito Filho OH, Barros LA, Miyamoto ST, Lourenço SV, Santos MC, Vieira LA, Adán CB, Bernardo WM. Recomendations for the treatment of Sjögren's syndrome. *Rev. Bras. Reumatol.* 2015; 55: 446–457. DOI: 10.1016/j.rebre.2015.08.002.
24. 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; 69 (4): 517–527. DOI: 10.1002/acr.22968.
25. Ruiz-Itastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 20–28.
26. Gottenberg JE, Ravaud P, Puéchal X, Le Guen V, Sibilia J, Goeb V, Larroche C, Dubost JJ, Rist S, Sarau A, Devauchelle-Pensec V, Morel J, Hayem G, Hatron P, Perdriger A, Sene D, Zarnitsky C, Batouche D, Furlan V, Benessiano J, Perrodeau E, Seror R, Mariette X. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jul 16; 312 (3): 249–258. DOI: 10.1001/jama.2014.7682.
27. Pessler F, Monash B, Rettig P, Forbes B, Kreiger PA, Cron RQ. Sjögren syndrome in a child: favorable response of the arthritis to TNFalpha blockade. *Clin. Rheumatol.* 2006 Sep; 25 (5): 746–748. Epub 2006 Jan 4. DOI: 10.1007/s10067-005-0042-z.