

Сочетание саркоидоза легких и первичного синдрома Шегрена

В.Ю. МЯЧИКОВА¹, А.Л. МАСЛЯНСКИЙ², Е.В. ШЛЯХТО¹, С.В. ЛАПИН¹, А.Н. НОВИКОВА²,
И.Н. ТРИШИНА², О.А. ВОРОБЬЕВА³, А.М. ФИОНИК¹, Р.В. ГРОЗОВ², А.С. ГУРКОВ²

¹ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия; ³ОО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Представлен случай редкого сочетания первичного синдрома Шегрена (ПСШ) и саркоидоза у пациентки 41 года с поражением легких, опорно-двигательной системы и «сухим» кератоконъюнктивитом, подтвержденных гистологически. Диагноз ПСШ поставлен на основании классификационных критериев ACR (2012), в рамках которых проведены серологические, гистологические исследования, тесты, оценивающие функции желез, а также инструментальные методы диагностики. Диагноз саркоидоза основывался на клинических, рентгенологических, гистологических данных.

Ключевые слова: первичный синдром Шегрена, саркоидоз, лимфоаденопатия, ксерофтальмия, поражение слюнных желез.

Coexistence of pulmonary sarcoidosis and primary Sjögren's syndrome

V.YU. MYACHIKOVA¹, A.L. MASLYANSKY², E.V. SHLYAKHTO¹, S.V. LAPIN¹, A.N. NOVIKOVA², I.N. TRISHINA²,
O.A. VOROBIEVA³, A.M. FIONIК¹, R.V. GROZOV², A.S. GURKOV²

¹I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ²V.A. Almazov North-West Federal Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia; ³National Center for Clinical Morphological Diagnosis, Saint Petersburg, Russia

The paper describes a case of a rare coexistence of primary Sjögren's syndrome (PSS) and sarcoidosis in a 41-year-old female with histologically verified lung and locomotor system diseases and keratoconjunctivitis sicca. PSS was diagnosed based on the 2012 ACR classification criteria, in the framework of which serological, histological, and gland function tests and instrumental diagnostic methods were performed. The diagnosis of sarcoidosis was based on clinical, radiographic, and histological findings.

Keywords: primary Sjogren's syndrome, sarcoidosis, lymphadenopathy, xerophthalmia, salivary gland disease.

АНА — антинуклеарные антитела

АНЦА — антитела к цитоплазме нейтрофилов

АПФ — ангиотензинпревращающий фермент

ДЗСТ — диффузные заболевания соединительной ткани

КУМ — кислотоустойчивые микобактерии

ЛУ — лимфатические узлы

ПСШ — первичный синдром Шегрена

РФ — ревматоидный фактор

СКВ — системная красная волчанка

СКТ — спиральная компьютерная томография

СКФ — скорость клубочковой фильтрации

ФВД — функция внешнего дыхания

ESSDAI — EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index

ESSPRI — EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index

FITC — Fluorescein Isothiocyanate

SS-A — Sjogren's syndrome A antigen

Сочетание различных по иммунопатогенезу заболеваний, таких как саркоидоз, относящийся к гранулематозным процессам, и первичного синдрома Шегрена (ПСШ), относящегося к диффузным заболеваниям соединительной ткани (ДЗСТ), представляет редкое явление. До настоящего времени в мире описано не более 40 схожих случаев [1, 2]. Редкость сочетания этих заболеваний, зачастую схожая симптоматика, системность поражения, определяют проблемы дифференциальной диагностики.

Целью данной публикации является демонстрация клинического случая, сложность которого заключалась в том, что два заболевания, имея свое закономерное течение, схожие клинические проявления, накладывались друг на друга, образуя неоднозначную общую картину.

Описание клинического случая. Больная К., 41 года, по профессии врач, проживает в Санкт-Петербурге. Находилась в отделении ревматологии ФМИЦ им. В.А. Алмазова с 18.11 по 11.12.14 с жалобами на немотивированную выраженную общую слабость, снижение массы тела на 1,5 кг за последние 6 мес при сохраненном аппетите; диффузные боли в мышцах, в проекции крупных суставов, уменьшающиеся на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов. В последнее время пациентка стала отмечать появление дискомфорта в глазах, который ее субъективно не беспокоил.

Из анамнеза заболевания известно, что в апреле 2014 г. при ежегодном флюорографическом обследовании органов грудной клетки у пациентки выявлено увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ЛУ). Для уточнения генеза грудной лимфаденопатии пациентка госпитализирована в специализированный стационар. По данным спиральной компьютерной томографии (СКТ) органов грудной клетки (**рис. 1**) определялись многочисленные мелкие очаги обоих легких на уровне корней, полилимфаденопатия от 1,3 до 2,9 см. Выполнены исследование функции внешнего дыхания (ФВД), фибробронхоскопия с биопсией легкого и ЛУ, исследование основных биохимических показателей, серологическое исследование на антинуклеарные антитела (АНА), иммунная панель аутоиммунных заболеваний, антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) сыворотки крови. По данным гистологического исследования бронхов выявлено очаговое хроническое гранулематозное воспаление с формированием гранулем саркоидного типа, без некротического компонента, очаговой гиперплазии перибронхиальной лимфоидной ткани, повышение активности АПФ, в 3 раза превышающее верхнюю границу нормы. Спирометрия показала отсутствие рестриктивных и obstructивных явлений. Таким образом, диагноз саркоидоза легких подтвержден с помощью гистологических, рентгенологических и

биохимических методов. При серологическом обследовании выявлены повышенные титры АНА до 1:320 (норма до 1:160) и антитела к экстрагируемому нуклеарному антигену.

Проведенный курс эфферентной терапии включал 4 сеанса плазмафереза, не повлиял на титры обнаруженных антител, повышение которых осталось без объяснения.

В сентябре 2014 г. пациентка повторно госпитализирована в специализированный стационар для оценки динамики состояния, определения тактики дальнейшего ведения. По данным СКТ органов грудной клетки отмечалась положительная динамика саркоидоза с уменьшением внутригрудных ЛУ в размере. Однако пациентка стала отмечать появление новых жалоб, включая общую слабость, утомляемость, снижение массы тела с последующим присоединением фибромиалгического синдрома. Титр АНА вырос до 1:5200, появилась протеинурия в общем анализе мочи при сохраненных уровнях креатинина, мочевины, калия в сыворотке крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Выраженное нарастание в динамике содержания АНА, появление неспецифических конституциональных симптомов, диссоциирующее с видимым улучшением на СКТ расценено как проявление второго заболевания. Пациентка госпитализирована в отделение ревматологии для исключения ДЗСТ.

В ходе обследования обращало внимание повышение СОЭ до 32 мм/ч, другие тесты, включая С-реактивный белок, клинический анализ крови, общий анализ мочи, в норме, проба Реберга, биохимическое исследование крови, коагулологическое исследование патологии не выявили. Суточная потеря белка с мочой составила 0,14 г/л, креатинин в сыворотке крови 64 мкмоль/л (при норме от 50 до 98 мкмоль/л), СКФ по Кокрофту—Голту 94,39 мл/мин/1,73 м². Электрофорез белков сыворотки указывал на повышение фракции β- и γ-глобулинов, а при количественном анализе специфических белков обнаружено увеличение концентрации иммуноглобулина А до 6,19 г/л (норма 0,65—4,21 г/л).

При иммунологическом исследовании отмечалось повышение АНА в титре 1:3200 (гомогенный тип свечения), титр 1:320 (цитоплазматический типа свечения), повышение антител к дсДНК 177,70 ед/мл (норма до 25,00 ед/мл), SS-A (52 кДа) (3+) SS-A (60 кДа) (3+), гистонам (1+). Другие иммунологические тесты, такие как ревматоидный фактор (РФ), фракции С3- и С4-комплемента, антитела к С1q-фактору комплемента, антитела к β₂-гликопротеину и антитела к кардиолипину были в норме. По данным УЗИ органов брюшной полости отмечено незначительное увеличение селезенки; печень и почки интактны.

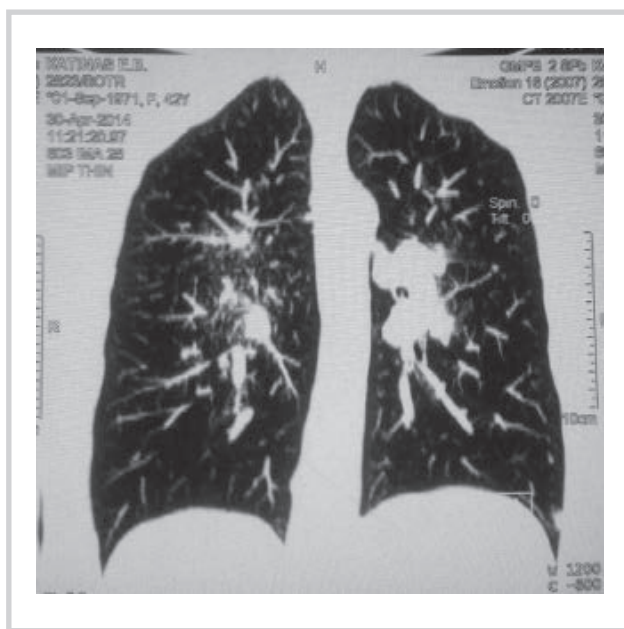


Рис. 1. СКТ органов грудной клетки.

Немногочисленные субплевральные очаги до 0,4 см в S₅ обоих легких; многочисленные ЛУ: верхние паратрахеальные размером до 1,1×0,9 см, нижние паратрахеальные до 1,0×0,9 см бифуркационные до 1,3×0,9 см, задние бифуркационные 1,3×1,2 см, парааортальные до 1,3×0,9 см; бронхопультмональный конгломерат 2,9×1,9 см справа, 2,8×1,6 см слева.

Нестимулированная сиалометрия установила объем отделения слюны 0,5 мл (при норме более 1,5 мл), а тест Ширмера, который оценивает скорость слезоотделения за 5 мин, составил 2 мм (норма более 15 мм). Положительные функциональные пробы указывали на то, что у пациентки «сухой» синдром, такие проявления которого, как сухость во рту после длительных разговоров, дисконфорт в глазах, ощущение «песка» в глазах к вечеру, она связывала с условиями работы. При активном расспросе выяснилось, что подобные жалобы пациентка отмечала в течение последнего года.

Другие офтальмологические исследования, такие как проба Ван Бистервальда, основанная на прокрашивании роговицы бенгальским розовым, позволила выявить в нижней 1/4 роговицы несколько интенсивных, единичных точечных участков, указывающих на эрозии роговицы. Время разрыва слезной пленки (или пробы Норна) составило на правом глазу 6 с, а на левом — 6—7 с (норма 22 с). На основании этого поставлен диагноз «сухого» кератоконъюнктивита, который мог быть как проявлением основного заболевания, такого как ПСШ, так и нести вторичный характер вследствие другого аутоиммунного заболевания.

Иммунофлюоресцентное исследование биопсии кожи (IgG, IgM, IgA, C1q, C3) с определением характерных для системной красной волчанки (СКВ) изменений в виде «волчаночной полосы» не выявила патологии.

На основании находок при гистологическом исследовании материала нефробиопсии (см. рис. 2 на цв. вклейке) установлен хронический тубулоинтерстициальный нефрит с преобладанием плазматических клеток и слабовыраженным тубулоинтерстициальным фиброзом (20%). Обнаружена диффузная слабовыраженная иммунокомплексная гломерулупатия с минимальным рас-

Сведения об авторах:

Шляхто Евгений Владимирович — д.м.н., зав. каф. факультетской терапии им. Г.Ф. Ланга ПСПбГМУ, ген. дир. Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра, президент Российского кардиологического общества, акад. РАН, засл. деят. науки РФ

Маслянский Алексей Леонидович — к.м.н., врач-ревматолог, с.н.с., асс. отд-ния ревматологии СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Лалин Сергей Владимирович — к.м.н., зав. лаб. диагностики аутоиммунных заболеваний ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Новикова Анна Николаевна — врач-ревматолог, зав. отд-нием ревматологии СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Трищина Ирина Николаевна — врач-ревматолог, м.н.с. СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Воробьева Ольга Алексеевна — к.м.н., врач-нефропатолог ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики»

Фионик Анатолий Михайлович — к.м.н., доц., врач-патологоанатом, зав. патолого-анатомическим отд-нием ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Грозов Роман Викторович — к.м.н., врач-патологоанатом, зав. патолого-анатомическим отд-нием ЛРК №1 СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова

Гурков Александр Сергеевич — к.м.н., с.н.с. НИИ физиологии им. И.П. Павлова РАН

Контактная информация:

Мячикова Валентина Юрьевна — интерн каф. факультетской терапии им. Г.Ф. Ланга ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; тел.: +7(981)857-0586; e-mail: myachik9191@gmail.com

AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY PROVISIONAL CLASSIFICATION CRITERIA FOR SJÖGREN SYNDROME, 2012 [9]

Диагноз ставится на основании хотя бы 2 признаков из 3:

1. Наличие анти-SSA/Ro и(или) анти-SSB/La антиядерных антител или позитивный РФ и АНФ в титре $\geq 1:320$.
2. Биопсия малой слюнной железы губы: очаговая лимфоцитарная инфильтрация (≥ 1 фокус в 4 мм^2).
3. Сухой кератоконъюнктивит: ≥ 3 баллов по шкале окраски глазного эпителия по счету van Bijsterveld (флюоресцеином, лиссаминовым зеленым, бенгальским розовым и др.) (исключить антиглаукомные глазные капли, угнетающие продукцию внутриглазной жидкости, операции на роговице и блефаропластику за последние 5 лет).

Критерии исключения:

- облучение головы и шеи
- гепатит С
- синдром приобретенного иммунодефицита
- саркоидоз
- амилоидоз
- реакция трансплантат против хозяина
- связанные с IgG4 заболевания

Схема. Классификационные критерии ПСШ, ACR 2012

ширением мезангия и слабой экспрессией IgA+/++, IgG+/++, IgM++, C3++, κ +, λ +, полный склероз отмечался в 10% клубочков. При гистологическом исследовании биоптата малой слюнной железы (см. рис. 3 на цв. вклейке) наблюдались выраженная лимфоидная инфильтрация и склероз (20%). Отсутствие характерных поражений кожи и почек, признаков волчаночного нефрита, «волчаночной полоски» в биоптате кожи позволяють исключить диагноз СКВ. Выявленная лимфоидная инфильтрация слюнной железы и почек, наличие антител против рибонуклеопротеинового комплекса — SSA(Ro), сухой кератоконъюнктивит при окраске бенгальским розовым однозначно указывали на ПСШ.

Саркоидоз легких поставлен под сомнение в силу того, что поражение легких и полилимфаденопатия могли быть связаны с внежелезистыми поражениями при ПСШ. Биоптаты бронхов (см. рис. 4 на цв. вклейке) исследованы повторно, однако первоначальный диагноз полностью подтвержден. Гистологическая картина бронхов представляла собой очаговое хроническое гранулематозное воспаление с формированием типичных саркоидных гранулем, в отсутствие некротического компонента или очаговой гиперплазии перибронхиальной лимфоидной ткани.

Результаты исследований, оценка анамнеза и клинической картины позволили вынести в основной стационарный заключительный диагноз следующим образом: болезнь Шегрена, хроническое течение с поражением глаз (ксерофтальмия), слюнных желез (ксеростомия), суставов (артралгии), мышц (миалгии), почек (хронический тубулоинтерстициальный нефрит), активность 2 (ESSDAI 24, ESSPRI 12). Саркоидоз легких, стадия 2 в данном случае является конкурирующим заболеванием.

Обзор литературы. Саркоидоз представляет собой системное воспалительное заболевание, морфологической основой которого является формирование в пораженных органах и тканях неказеозных гранулем [3]. Чаще всего страдают легкие, глаза, кожа, суставы, ЛУ, верхние дыхательные пути, нервная система, слюнные железы [4]. Методом постановки диагноза саркоидоз является морфологическое исследование пораженных органов с выявлением гистологической картины неказеозного гранулематозного воспаления в отсутствие кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) в биоптате [5].

В свою очередь ПСШ — системное аутоиммунное заболевание с ранним прогрессирующим нарушением функций слезных и слюнных желез, морфологической основой которого является очаговая лимфоцитарная инфильтрация, под которым понимают

инфильтрацию иммунными клетками, расположенную вокруг протоков на фоне нормальной структуры желез. Особенностью заболевания служат внежелезистые проявления, включающие неспецифическую общую симптоматику, такую как субфебрилитет, общая слабость, фибромиалгии, артралгии [6], полилимфаденопатия [7]. Диагноз ПСШ базируется на диагностических критериях Американской коллегии ревматологов (2012), ключевым звеном которого является гистологическое исследование [8] (см. схему).

По данным мировой литературы, на первый план выходили либо «сухой» синдром с верификацией диагноза ПСШ, с последующим выявлением поражения средостения и легких с постановкой конкурирующего заболевания саркоидоза [9], либо, наоборот, выявление грудной лимфаденопатии с последующим присоединением «сухого» синдрома [10]. Сложность выявления второй нозологии с течением времени при верификации первой осложняется тем, что такое развитие заболевания с постепенным вовлечением других органов и систем является закономерным как для ПСШ, так и для саркоидоза [11, 12].

Как и в данном клиническом случае, ключевую роль в постановке ПСШ на фоне диагноза саркоидоза легких сыграло иммунологическое исследование. Известно, что для саркоидоза нехарактерно выявление АНА, и в тех случаях, когда титр был значимым (превышал 1:160) [13], выявлялось второе заболевание аутоиммунной природы [14].

По данным отечественной литературы не описано ни одного случая сочетания саркоидоза и ПСШ [5].

Заключение

Саркоидоз в редких случаях может сочетаться с другими иммуновоспалительными заболеваниями, такими как васкулиты [16], системный склероз [17]. В свою очередь аутоиммунные заболевания могут сочетаться у одного пациента, формируя полиаутоиммунный синдром [18].

Главнейшими методами выявления заболеваний служат морфологическое и иммунологическое исследования, измененные результаты которых нельзя игнорировать. Появление новых симптомов, а также отсутствие регресса на фоне терапии должно наводить на мысль о сочетании нескольких нозологических форм.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mansour MJ, Al-Hashimi I, Wright JM Coexistence of Sjögren's syndrome and sarcoidosis: a report of five cases. *J Oral Pathol Med.* 2007;36(6):337-341.
doi:10.1111/j.1600-0714.2007.00530.x.
2. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, García-Carrasco M, Font J. Sarcoidosis or Sjögren syndrome? Clues to defining mimicry or coexistence in 59 cases. *Medicine.* 2004;83(2):85-95.
doi:10.1097/01.md.0000121237.98962.1e.
3. Judson M. The Diagnosis of Sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine.* 2008;29(3):415-427.
doi:10.1016/j.ccm.2008.03.009.
4. Харлап С.И., Экаренко О.В., Шеголева Т.А., Вашкулатова Э.А. Специфическое поражение органа зрения и орбитальных тканей при саркоидозе. *Вестник офтальмологии.* 2012;5:54-60.
5. Васильев В.И., Логвиненко О.А., Симонова М.В., Сафонова Т.Н., Раденска-Лоповок С.Г., Божьева Л.А., Шорникова Н.С., Адрианов С.Г. Развитие сухого синдрома при саркоидозе с поражением слюнных желез. *Терапевтический архив.* 2005;77(1):62-67.
6. Heinle R, Chang C. Diagnostic criteria for sarcoidosis. *Autoimmunity Rev.* 2014;13(4-5):383-387.
doi:10.1016/j.autrev.2014.01.035.
7. Шорникова Н.С., Васильев В.И., Смирнов А.В. Поражение суставов при болезни Шегрена. *Научно-практическая ревматология.* 2002;1:90-91.
8. Imboden J, Hellmann D, Stone J. *Current rheumatology diagnosis & treatment.* 2nd ed. NY: McGraw-Hill; 2006.
9. Shiboski S, Shiboski C, Criswell L et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res.* 2012;64(4):475-487.
doi:10.1002/acr.21591.
10. Hansen S, Hetta A, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome and sarcoidosis: coexistence more than by chance?. *Scandinavian J Rheumatol.* 2008;37(6):485-486.
doi:10.1080/03009740802220075.
11. Tokuyasu H, Harada T, Touge H et al. Primary Sjögren's Syndrome Complicated by Sarcoidosis. *Intern Med.* 2008;47(23):2049-2052.
doi:10.2169/internalmedicine.47.1526.
12. Santiago T, Santiago M, Rovisco J et al. Coexisting primary Sjögren's syndrome and sarcoidosis: coincidence, mutually exclusive conditions or syndrome? *Rheumatol Int.* 2014;34(11):1619-1622.
doi:10.1007/s00296-014-3024-0.
13. Gal I, Kovacs J, Zeher M. Case series: Coexistence of Sjogren's syndrome and sarcoidosis. *J Rheumatol.* 2000;27:2507-2510.
14. Лазарева Н.М., Лапин С.В., Мазинг А.В., Булгакова Т.В., Илванова Е.П., Маслянский А.Л., Тотолян А.А. Оптимизация комплекса серологических методов диагностики системных заболеваний соединительной ткани. *Клиническая и лабораторная диагностика.* 2011;12:12-17.
15. Senol Kobak, Hatice Yilmaz, Fidan Sever, Arzu Duran, Nazime Sen, and Ahmet Karaarslan. The Prevalence of Antinuclear Antibodies in Patients with Sarcoidosis. *Autoimmune Dis.* 2014;2014:351852.
16. Hamzaoui A, Salem R, Klii R et al. Co-existing sarcoidosis and Takayasu arteritis: report of a case. *Int Arch Med.* 2011;4(1):9.
doi:10.1186/1755-7682-4-9.
17. Kobak S, Sever F, Sivrikoz O, Karaarslan A. Coexistence of Sarcoidosis and Systemic Sclerosis. *Case Reports Rheumatol.* 2013;2013:1-3.
doi:10.1155/2013/684216.
18. Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodriguez-Rodriguez A, Mantilla R, Anaya J. Introducing Polyautoimmunity: Secondary Autoimmune Diseases No Longer Exist. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:1-9.
doi:10.1155/2012/254319.

Поступила 10.04.2015