

Синдром Шегрена

Синдром Шегрена

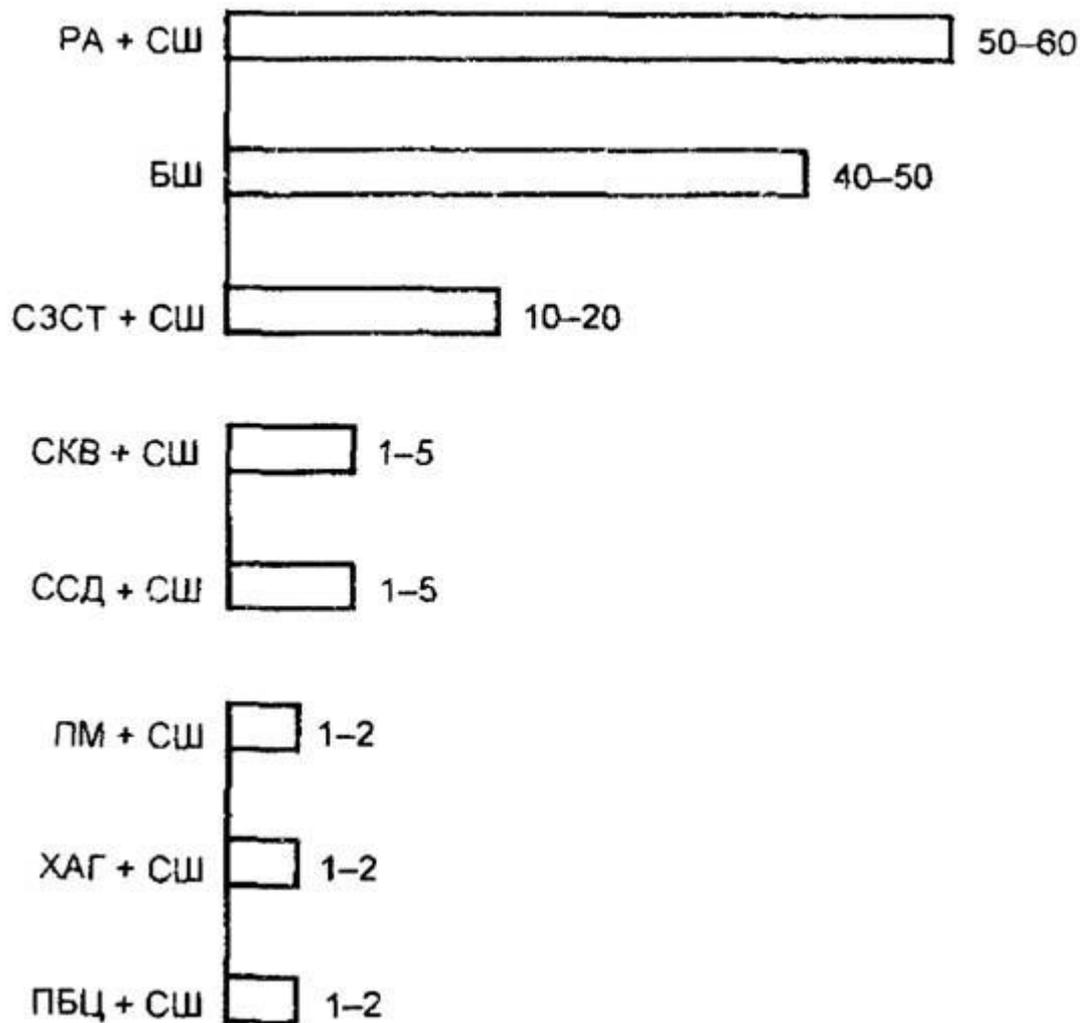
- **первичный синдром Шегрена (болезнь Шегрена)**

Болезнь Шегрена (БШ) – системное заболевание неизвестной этиологии, характерной чертой которого является хронический аутоиммунный и лимфопролиферативный процесс в секретирующих эпителиальных железах с развитием паренхиматозного сиаладенита с ксеростомией и сухого кератоконъюнктивита с гиполакримией.

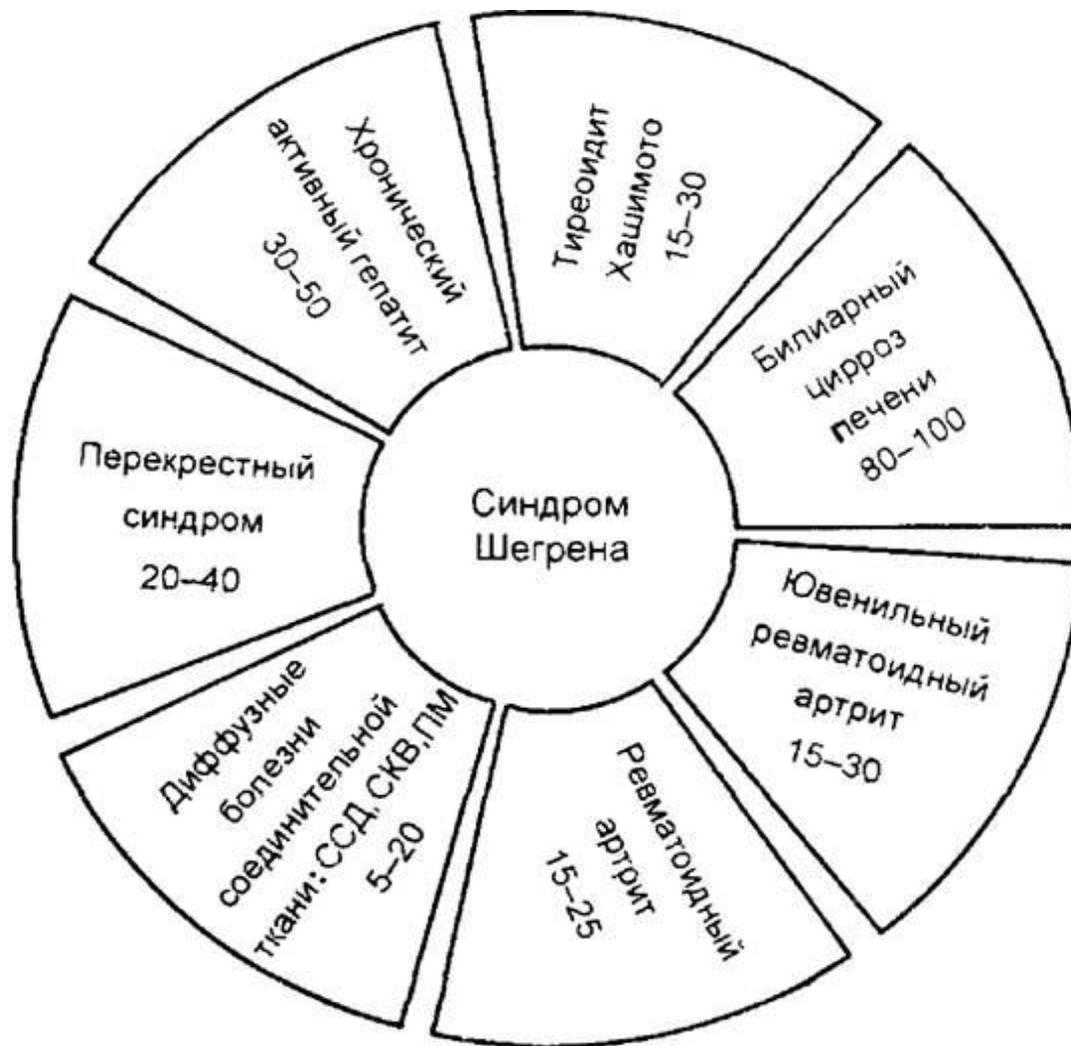
- **вторичный синдром Шегрена**

Синдром Шегрена (СШ), или сухой синдром, — это аналогичное болезни Шегрена поражение слюнных и слезных желез, развивающаяся у больных с системными заболеваниями соединительной ткани, или у больных с хроническими аутоиммунными поражениями печени и реже при др аутоиммунных заболеваниях.

**Частота болезни и с-ма Шегрена у больных с
клиническими признаками поражения слюнных и слезных желез
(по материалам ревматологических клиник, %).**



Частота синдрома Шегрена при различных аутоиммунных заболеваниях (%).



Этиология.

Обсуждается этиологическая роль вирусов, обладающих **сиалотропным** (цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Барр, вирус герпеса 6-ого типа) и **лимфотропным** (ВИЧ, Т-лимфотропный вирус человека 1 типа) действием, в возникновении БШ.

Предполагается, что БШ является следствием **иммунопатологических реакций на вирусные антигены**, однако прямых доказательств вирусной этиологии не существует.

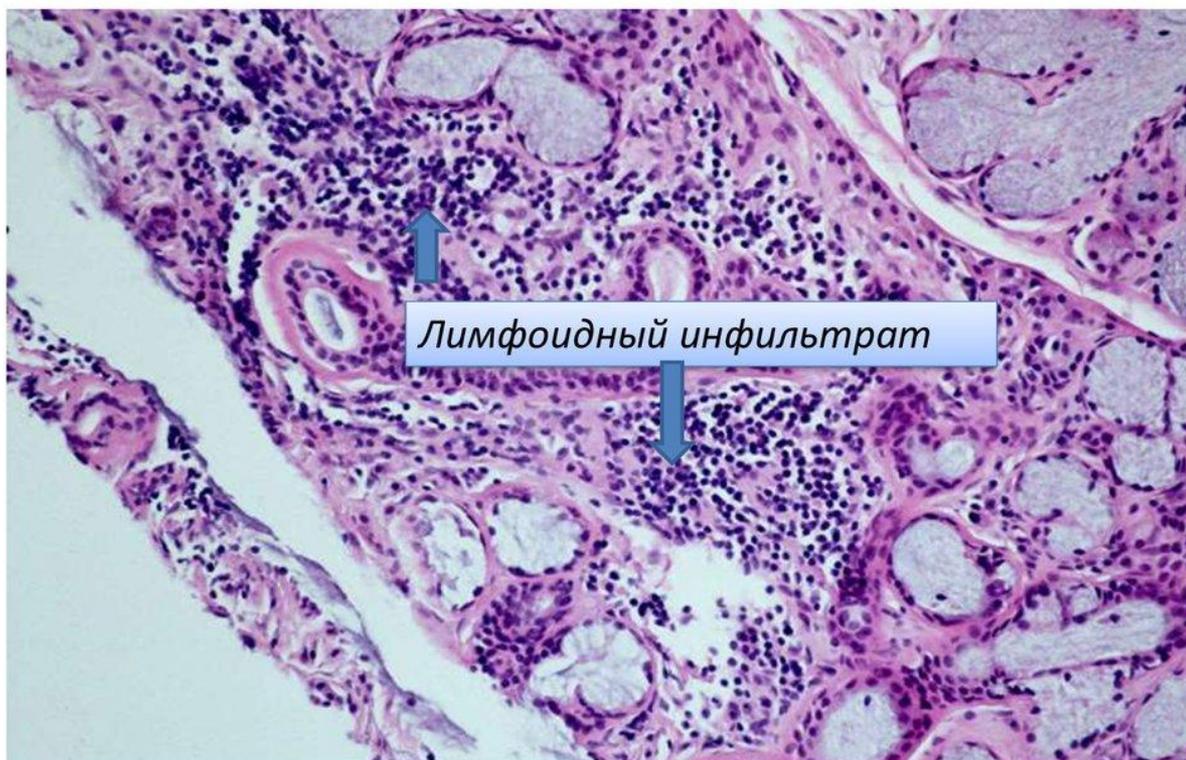


Механизмы повреждения тканей

лимфоцитарная
инфильтрация

отложение (депозиция)
иммунных комплексов.

Слюнная железа при синдроме Шегрена



Патоморфология

Основной и патогномоничный морфологический признак синдрома Шегрена - лимфоплазматическая инфильтрация паренхимы секретирующих желез.

Большинство клеток составляют Т-лимфоциты, на долю В-лимфоцитов приходится 20%, моноцитов, макрофагов и NK-клеток — не более 5%, 60–70% Т-лимфоцитов составляют клетки CD 4+.

Лимфоидные инфильтраты синтезируют большое количество IgG, IgM, ревматоидных факторов, продуцируют большое количество ИЛ (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10).

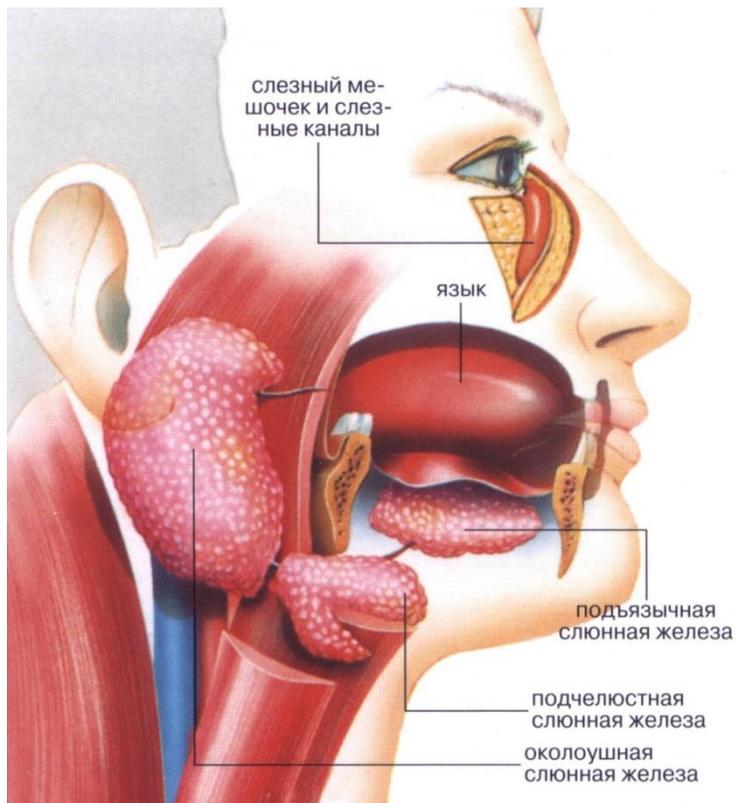
У трети больных лимфоплазматическая инфильтрация принимает **генерализованный характер** с вовлечением в процесс мышц (миозит), легких (лимфоцитарные инфильтраты с развитием интерстициальной пневмонии или фокусов инфильтрации по типу псевдолимфомы), почек (интерстициальный нефрит), сосудов (продуктивный, продуктивно-деструктивный васкулит), вызывая функциональные изменения в пораженных органах с развитием разнообразных клинических проявлений.

Иммунорегуляторные нарушения:

- **патологически активная клеточная иммунная система**, что, в частности, подтверждается интенсивной воспалительной мононуклеарной клеточной инфильтрацией в слюнных железах у больных
- **олигоклональная активизация В-клеток**, что обуславливает гипергаммаглобулинемию, появление олигоклональных пиков на электрофореграмме белков, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов и образования аутоантител (ревматоидный фактор, SSA (анти-Ro) и SSB (анти-La)).

Формы:

- glandular form
- extraglandular form



Клиническая картина.

Симптомы, связанные с поражением секретирующих эпителиальных структур:

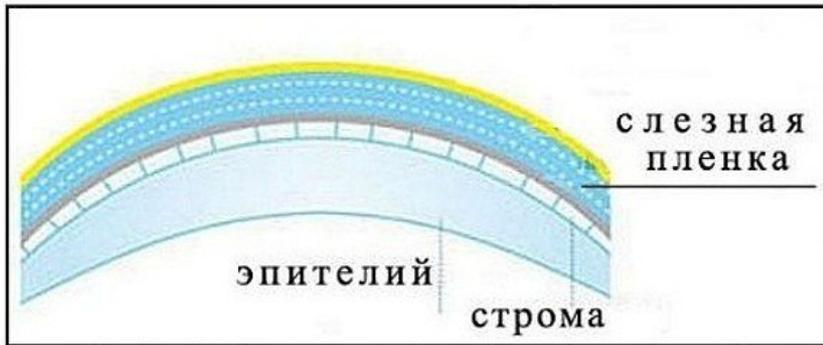
1. Сухой кератоконъюнктивит (снижение выработки слезной жидкости)



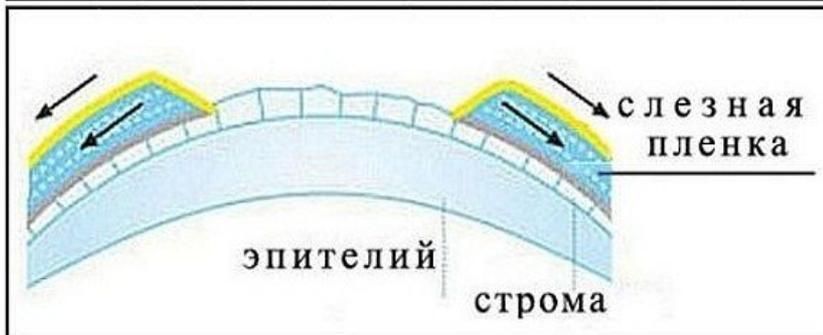
присоединение вторичной бактериальной инфекции



Синдром "сухого глаза"



эв, формирование ксероза роговицы
мутнение



а, образование гнойных язв

дия роговицы

Жалобы:

- ощущения жжения, «царапины» и «песка» в глазах
- зуд век, покраснение, скопления в углах вязкого белого отделяемого
- позднее появляются светобоязнь, сужение глазных щелей, снижается острота зрения



Клиническая картина.

2. Поражение слюнных желез с развитием паренхиматозного паротита.

Характерны ксеростомия и увеличение слюнных желез



Сухие губы



Сухой складчатый язык



Сухая слизистая оболочка
полости рта



В начальной стадии болезни: сухость во рту появляется только при физической нагрузке и волнении.

В выраженной стадии: сухость во рту становится постоянной, сопровождается потребностью запивать сухую пищу, желанием увлажнить рот во время разговора. Слизистая оболочка полости рта становится ярко-розовой, легко травмируется. Свободной слюны мало, она пенистая или вязкая. Язык сухой. Губы покрыты корочками, отмечаются явления ангулярного стоматита, глоссита, может присоединяться вторичная инфекция, в том числе грибковая и вирусная. Характерен множественный пришеечный кариес зубов.

Поздняя стадия: проявляется резкой сухостью полости рта, невозможностью говорить, проглатывать пищу, не запивая ее жидкостью. Губы у таких больных сухие, в трещинах, слизистая оболочка полости рта с явлениями ороговения, язык складчатый, сосочки его атрофичны, свободная слюна в полости рта не определяется, частичная или полная адентия вследствие прогрессирования кариеса зубов.



Примерно у половины больных отмечается рецидивирующее течение паротита, у некоторых околоушные железы остаются постоянно увеличенными.

У трети больных наблюдается постепенное увеличение околоушных желез, приводящее к характерному изменению овала лица, описываемому в литературе как **“мордочка хомяка”** или **“мордочка бурундука”**.



Клиническая картина.

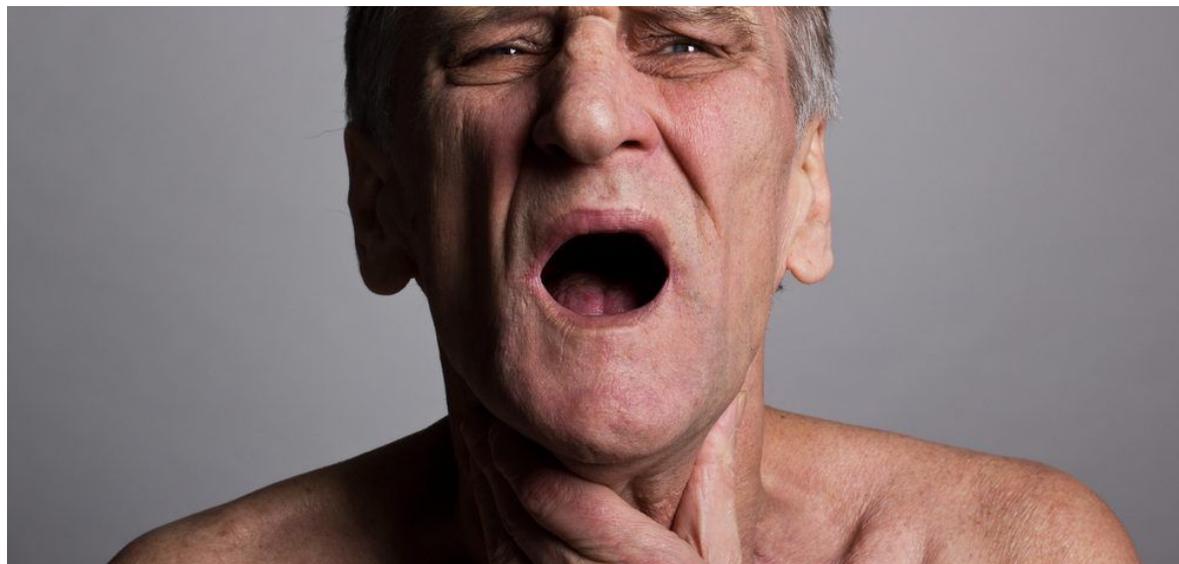
3. Сухость носоглотки с образованием сухих корок в носу, в просвете слуховых труб может приводить к временной глухоте и развитию отита. Сухость глотки, а также голосовых связок обуславливает **осиплость голоса**.

Развивается **субатрофический (или атрофический) ринофаринголарингит**.

Частыми осложнениями являются **вторичные инфекции: синуситы, рецидивирующие трахеобронхиты и пневмонии**.

4. Поражение апокринных желез наружных половых органов наблюдается примерно у 1/3 больных. Слизистая оболочка влагалища гиперемирована, сухая, атрофичная, нередко больных беспокоят жгучие боли и зуд.

5. Сухость кожи.



6. Изменения системы пищеварения.

Дисфагия обусловлена наличием ксеростомии.

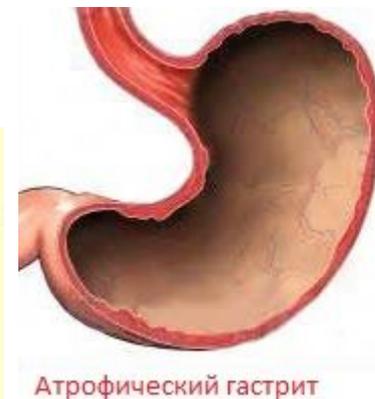
У многих больных развивается **хронический атрофический гастрит с выраженной секреторной недостаточностью.**

Прослеживается прямая зависимость
Между степенью ксеростомии и угнетением
секреторной функции желудка.

Патология желчных путей и печени
(персистирующей гепатит, аутоиммунный холангит).

Вовлечение в процесс **поджелудочной железы** (панкреатит) проявляется
болевым и диспепсическим синдромами.

Клинические признаки **поражения кишечника** (колит) выражены
обычно неярко, но у большинства больных присутствуют.



Клиническая картина.

Внежелезистые системные проявления.

- артралгии, рецидивирующий неэрозивный артрит, миалгии или миозит;
- клинические проявления поражения сосудов: язвенно-некротический васкулит, генерализованный васкулит, гипергаммаглобулинемическая пурпура, криоглобулинемическая пурпура, смешанная пурпура, уртикарные высыпания, тромбоцитопеническая пурпура;
- синдром Рейно;
- генерализованная лимфаденопатия, спленомегалия, лимфома;
- поражение легких, выпотной серозит;
- поражение почек: почечный канальцевый ацидоз VII типа, тубулоинтерстициальный нефрит, гломерулонефрит или нефротический синдром, острая или хроническая почечная недостаточность;
- поражение периферической или центральной нервной системы (изолированное или сочетанное);
- аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз или тиреотоксикоз.

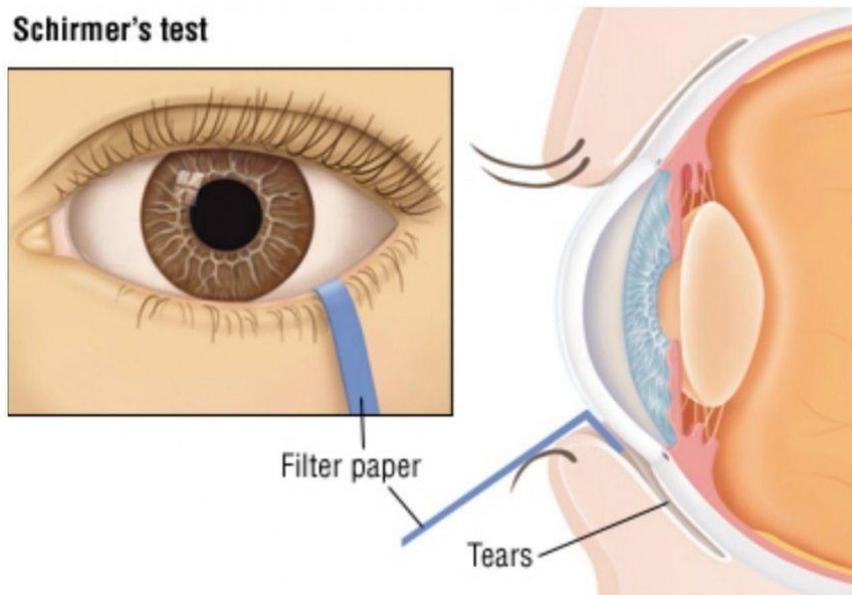
Признак	Описание
Слюнные железы	Паренхиматозный сиаладенит (рецидивирующий), увеличение слюнных желёз I, II степени и гипофункция слюнных желёз I–III степени
Слюнные железы и глаза	Сухой конъюнктивит/блефароконъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит (дистрофия эпителия конъюнктивы I, II степени и роговицы I–III степени, нитчатый кератит, буллёзно-нитчатый кератит, ксероз роговой оболочки), гиполакримия I–III степени
Слизистые оболочки	Стоматит афтозный/грибковый (рецидивирующий), сухой субатрофический/атрофический ринофаринголарингит, сухой трахеобронхит, сухой кольпит
Кожа	Сухость кожи, хейлит, уртикарные высыпания, кольцевидная и узловатая эритема, фотодерматоз, подкожные узелки, рецидивирующая крапивница, синдром Рейно, лимфоцитарный/деструктивный васкулит, рецидивирующая гипергаммаглобулинемическая/криоглобулинемическая, смешанная и тромбоцитопеническая пурпура, сетчатое ливедо
Ретикулоэндотелиальная система	Регионарная (генерализованная) лимфаденопатия, гепатомегалия, спленомегалия, лимфома, миелодиспластический синдром
Суставы	Артралгии, рецидивирующий неэрозивный артрит, диффузный отёк кистей, болевые сгибательные контрактуры кистей
Мышцы	Миалгии, миозит
Серозные оболочки	Полисерозит (плеврит, перикардит, периспленит, перигепатит), сухой, выпотной
Лёгкие	Лимфоцитарный пневмонит, неспецифический интерстициальный пневмонит/ фиброз I–III типа, рецидивирующие пневмонии
Почки	Почечный канальцевый ацидоз I, II типа, несахарный диабет, гипокалиемический паралич, мочекаменная болезнь, нефрокальциноз, тубулоинтерстициальный нефрит, гломерулонефрит/нефротический синдром, острая/хроническая почечная недостаточность
ЖКТ	Гипотония пищевода, антральный/диффузный атрофический гастрит, неоплазма желудка, панкреатит, аутоиммунный холангит
Нервная система	Поражение периферической нервной системы (сенсорная, сенсорно-моторная полиневропатия, мононеврит, радикулоневропатия, туннельная невропатия), поражение ЦНС (нарушение мозгового кровообращения, цереброваскулит, энцефаломиелополирадикулонейропатия с поперечным миелитом), краниальная невропатия тройничного, лицевого, преддверно-улиткового нерва
Щитовидная железа	Аутоиммунный тиреоидит

Диагностика офтальмологических проявлений синдрома и болезни Шегрена.

В 1903 г. **O.Schirmer** стандартизировал метод измерения секреции слезных желез с помощью полосок плотной фильтровальной бумаги, закладываемых с двух сторон в область конъюнктивального мешка.

Он считал нормальным увлажнение полосок, достигающее **> 15 мм в течение 5 мин (тест Ширмера-I)**, а также модифицировал метод, используя для стимуляции базальной секреции слезных желез вдыхание нашатырного спирта (стимулированный тест Ширмера-II).

Schirmer's test



В настоящее время тест **Ширмера (I или II)** используется во всех предлагаемых критериях (стандартизированные коммерческие полоски шириной 5 мм, длиной 35 мм).



Оценка пробы производится следующим образом: длина увлажненной полоски более 15 мм - норма; от 10 до 15 мм - начинающаяся недостаточность выработки слезной жидкости; менее 5 мм - тяжелая недостаточность выработки слезной жидкости.

В 1930 г. **H.Sjogren**, экспериментируя с различными окрашивающими материалами, пришел к выводу о том, что **бенгальский розовый и флюоресцеин** являются лучшими красящими веществами для диагностики сухого кератоконъюнктивита. Использование 1% раствора бенгальского розового и флюоресцеина с последующей биомикроскопией позволяет оценить **степень дистрофии эпителия конъюнктивы и роговицы.**

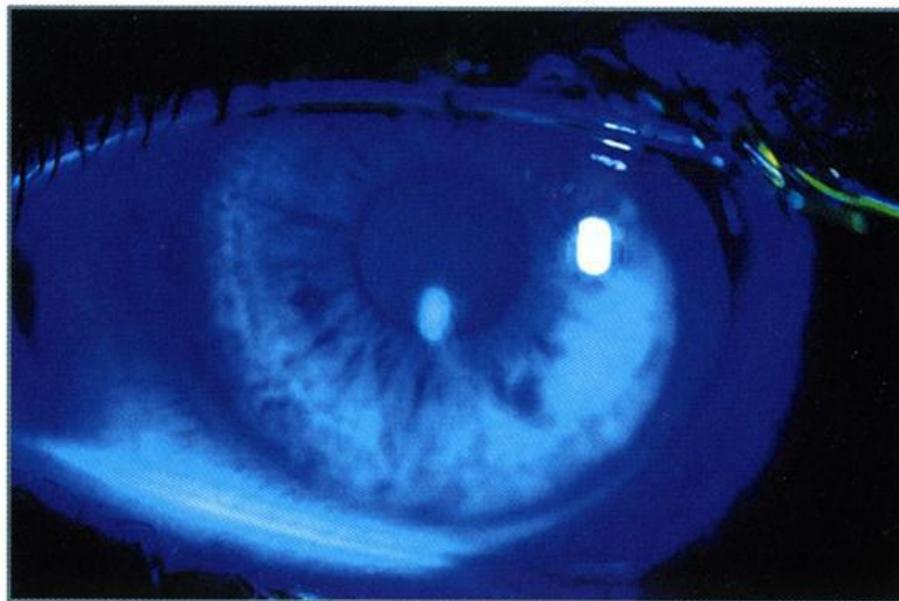
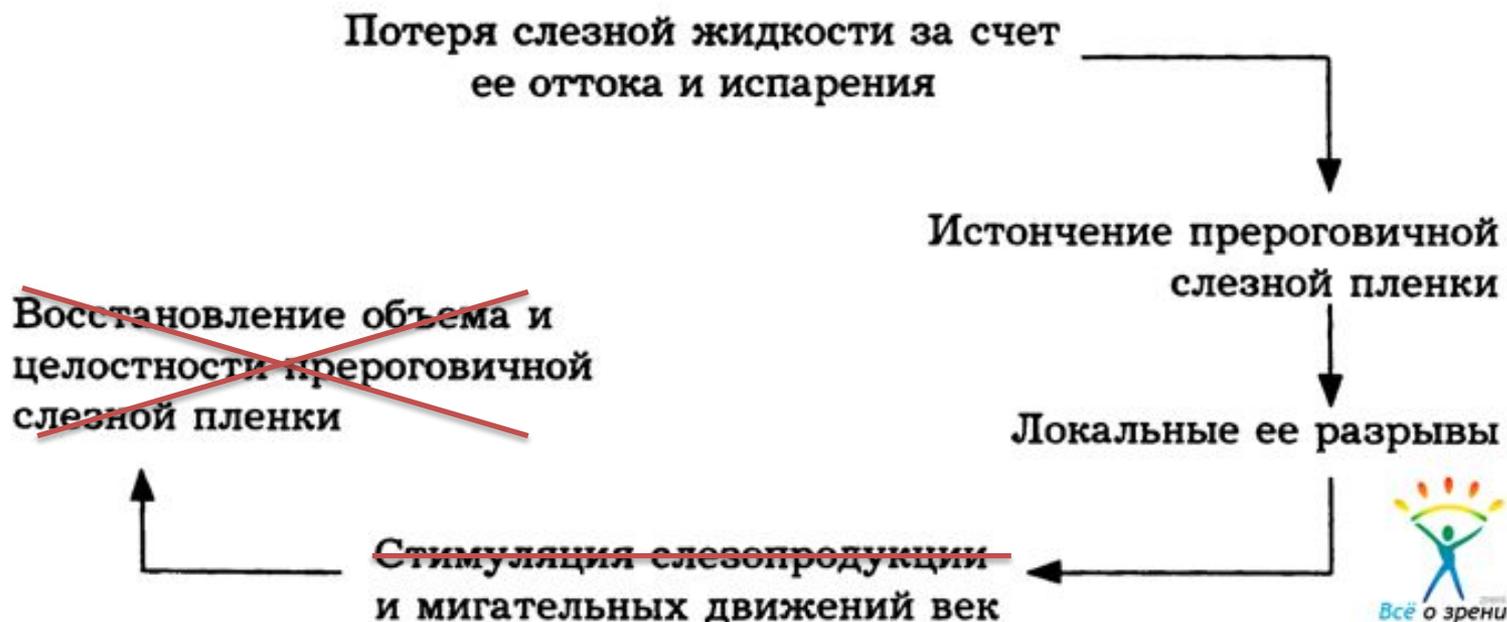


Рис. 5. Рецидивирующая эрозия роговицы у больного с синдромом «сухого глаза»: область отсутствующих клеток эпителия роговицы прокрашена флюоресцеином натрия

В копенгагенских критериях для диагностики сухого кератоконъюнктивита также используется хорошо зарекомендовавший себя **метод определения стабильности прекорнеального слоя** (по скорости образования «сухих пятен» на поверхности роговицы).

Схема 1.

Цикловой механизм обновления прекорнеальной слезной пленки

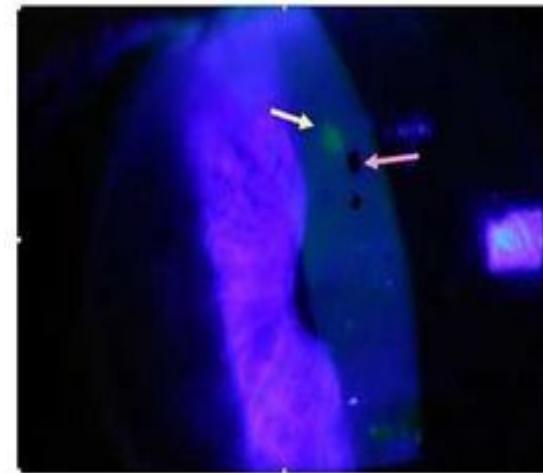


Методика исследования пробы по М.Норн:

- 1.Обследуемого просят посмотреть вниз
- 2.Оттянув верхнее веко, орошают область лимба в меридиане 12 часов одной каплей 0,1% раствора флюоресцеина натрия.
- 3.Врач включает секундомер и через окуляры щелевой лампы внимательно наблюдает за окрашенной поверхностью СП до появления в ней разрыва, имеющего вид черной дыры или щели.

Секундомер останавливают в тот момент, когда появившаяся дыра начинает увеличиваться в размере или отдает от себя радиальные ветви.

О клинически значимом нарушении стабильности СП можно однозначно говорить, когда время ее разрыва находится в пределах 10 с.



- ← Участок разрыва окрашенной флюоресцеином слезной пленки, проявляющегося в виде «черной дыры».
- Зона эпителиопатии, возникшая на фоне ССГ, прокрашенная флюоресцеином.

В последние годы для определения прочности прекоorneальной СП получила использование так называемая тиаскопия – осмотр ее в поляризованном свете, без закапывания флюоресцеина натрия с помощью прибора Tearscope (Keeler).



Однако широкое использование инструментальной ксероскопии в нашей стране пока затруднено из-за отсутствия соответствующего оснащения.

Дополнительные тесты для диагностики сухого кератоконъюнктивита, включают

- анализ состава слезной жидкости** (мукосахариды, концентрация лактоферрина, лизоцима, преальбумина, альбумина, иммуноглобулинов, цитокинов)
- морфологические исследования** (импрессионно-цитологические отпечатки конъюнктивы, хирургическая биопсия конъюнктивы, слезных желез и добавочных слезных желез)

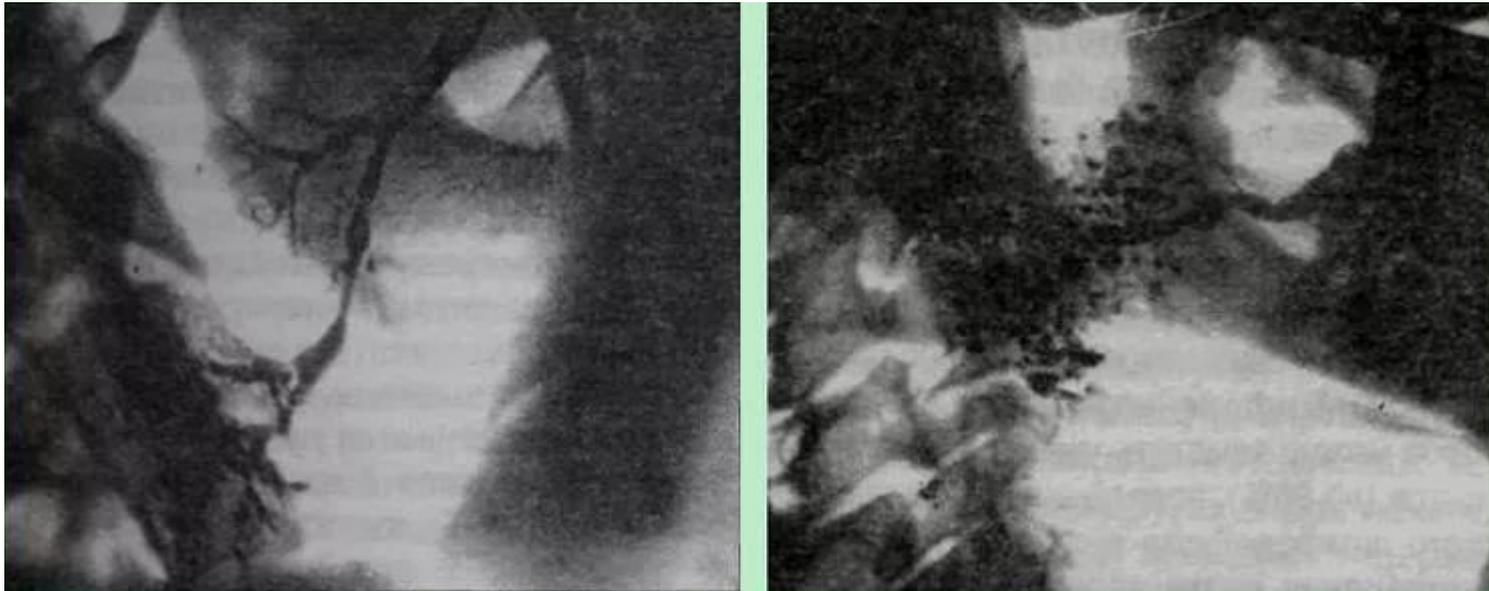
Широко используются в диагностике и дифференциальной диагностике сухого кератоконъюнктивита при болезни и синдроме Шегрена , но пока не включенные в какие-либо диагностические критерии.

Диагностика стоматологических проявлений синдрома и болезни Шегрена.

В 1925 г. **Т. Varsony** предложил метод рентгеноконтрастирования слюнных желез, который после множества модификаций стал широко использоваться для изучения **функциональных и морфологических изменений больших слюнных желез.**

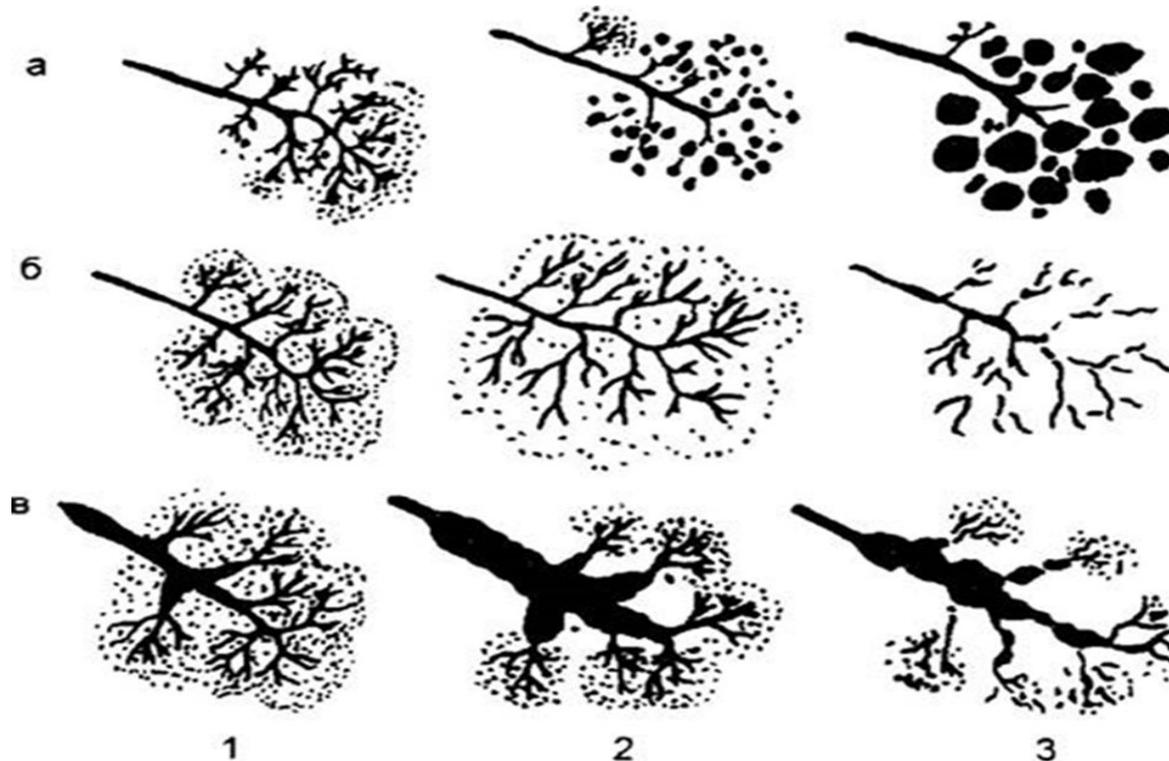
Сиалогграфия с масляными контрастными веществами (йодлипид, липйодол, йодипин и др.), как показано многочисленными зарубежными и отечественными исследователями, является наиболее ценным методом диагностики поражения слюнных желез при болезни и синдроме Шегрена.

Выявленные с помощью сиалограмм нарушения имеют большое значение в диагностике заболевания, хотя и не являются абсолютно специфичными.



Сиалограмма позволяет:

- определить стадии процесса
- проводить динамическое наблюдение
- контролировать эффективность терапии



а - хронический паренхиматозный паротит; б - хронический интерстициальный паротит; в - хронический сиалодохит.

Стадии: 1 - начальная; 2 - клинически выраженная;
3 - поздняя.

В 1966 г. Н.И.Сайман, С.Рейфман, Р.С.Сифарелли и соавт. для подтверждения диагноза синдрома Шегрена **впервые использовали биопсию малых слюнных желез нижней губы.**

В 1968 г. D.M.Chisholm и соавт. обратили внимание на **очаговые сиалоадениты в биоптатах малых слюнных желез** у больных болезнью и синдромом Шегрена и ввели полуколичественную оценку фокусов инфильтрации), так как лимфоидная инфильтрация меньшей интенсивности встречается и при отсутствии болезни и синдрома Шегрена.

В 1974 г. Т.М.Тарпли и соавт., J.S.Greenspan и соавт., Т.Е.Дэниелс и соавт. настаивали на **обязательном использовании биопсии малых слюнных желез** для подтверждения ксеростомии при болезни и синдроме Шегрена.

Использование биопсии малых слюнных желез как основного критерия для диагностики их поражения привело в конце 70-х годов к гипердиагностике синдрома Шегрена при ревматоидном артрите, диффузных болезнях соединительной ткани и других аутоиммунных заболеваниях, что послужило поводом к пересмотру тех критериев, в которых за основу был взят морфологический признак.

Сиалометрия.

- **Стимулированная** (5% аскорбиновая кислота, 1% раствор пилокарпина гидрохлорида, лимонный сок, спирт 40% этиловый)
- **Нестимулированная сиалометрия**

В Институте ревматологии РАМН сиалометрия проводится с помощью капсулы **Лешли-Красногорского** в модификации **Сазама**.

Слюна собирается в градуированные пробирки в течение 5 мин при периодическом стимулировании раствором аскорбиновой кислоты.

Норма- более 2,5 мл секрета

Первая ст. снижения секреции - 2,5-2 мл

Вторая степень - 2-0,6 мл

Третья степень - 0,5-0 мл (учитывается воспалительный осадок в слюне).



Визуально определяется, имеется ли (в виде «озерца») или нет (в том числе после стимуляции) **секреция из поднижнечелюстных слюнных желез**, а также подсчитывается **количество функционирующих малых слюнных желез слизистой оболочки нижней губы** на площади 2 см² (норма 20).

Лабораторные исследования.

Наиболее информативными лабораторными показателями являются:

- высокая СОЭ
- лейкопения
- гипергаммаглобулинемия (80–70%)
- наличие антинуклеарных и ревматоидных факторов (90–100%), антител к растворимым ядерным антигенам SS-A/Ro и SS-B/La (60–100%).



***Специфичность и чувствительность различных методов,
используемых в диагностике болезни Шегрена (%)***

Методы	Чувствительность	Специфичность
Тест Ширмера < 10/5 мин нестимулированный	86	62
Тест Ширмера < 10/5 мин стимулированный	80	76
Окрашивание конъюнктивы/роговицы 1 +	54	94
Сочетание 2 указанных выше тестов	91	95
Сиалометрия <2,5 мл/5 мин стимулированная	72	50
Сиалография полости < 1 мм	96	60
Сиалография полости > 1 мм	92	96
Биопсия: 1 фокус/4 мм ²	99	54
Биопсия: очагово-диффузная инфильтрация	87	95
Ревматоидный фактор, титр > 1:80	97	56
АНФ, титр > 1:160	72	68
Ro/La-антитела +	60	86

Критерии диагноза болезни Шегрена

(Институт ревматологии РАМН)

I. Сухой конъюнктивит/кератоконъюнктивит:

- снижение слезовыделения, стимулированный тест Ширмера: < 10 мм/5 мин;
- окрашивание эпителия конъюнктивы/роговицы бенгальским розовым и флюоресцеином, +1 и более.
- снижение времени разрыва прекорнеальной слёзной плёнки < 10 секунд

II. Паренхиматозный паротит:

- обнаружение полостей > 1 мм при сиалографии
- очагово-диффузная, диффузная лимфоплазмноклеточная инфильтрация в биоптатах слюнных желез (≥ 2 фокусов* в 4 мм^2)
- снижение секреции слюны после стимуляции аскорбиновой кислотой $< 2,5$ мл/5 мин.

III. Лабораторные признаки системного аутоиммунного заболевания:

- обнаружение ревматоидного фактора (латекс-тест; титр $> 1:80$) или
- обнаружение АНФ (титр $> 1:160$) или
- обнаружение Ro/La антиядерных антител.

Диагноз определенной болезни Шегрена:

первые два критерия (I, II) и не менее одного признака из III критерия при исключении СКВ, системной склеродермии, полимиозита, ревматоидного артрита, ювенильного ревматоидного артрита и аутоиммунных гепатобилиарных заболеваний.

Диагноз вероятной болезни Шегрена может быть поставлен при наличии III критерия и следующих признаков:

- неравномерность заполнения паренхимы в виде облачков и отсутствие контрастирования протоков IV, V порядка;
- снижение слезоотделения при использовании стимулированного теста Ширмера от 20-10 мм/5 мин;
- окрашивание эпителия конъюнктивы и роговицы I степени бенгальским розовым или флюоресцеином;
- незначительное увеличение слюнных желез или рецидивирующий паротит.

Критерии диагноза болезни Шегрена Европейского эпидемиологического центра

I. Первичный синдром Шегрена (если присутствуют по крайней мере 4 признака):

офтальмологические симптомы (при наличии по крайней мере одного из следующих признаков):

- а) ежедневное, устойчивое ощущение сухости глаз в течение 3 мес;
- б) рецидивирующее ощущение «песка» или «соринки» в глазах;
- в) использование заменителей слез более чем 3 раза в день.

стоматологические симптомы (при наличии по крайней мере одного из следующих признаков):

- а) ежедневное ощущение сухости рта в течение хотя бы 3 мес;
- б) рецидивирующее ощущение припухлости слюнных желез у взрослых;
- в) употребление жидкостей для смачивания сухой пищи.

объективные признаки сухости глаз (при наличии по крайней мере одного из следующих признаков):

- а) положительный тест Ширмера-1;
- б) положительный тест с окраской бенгальским розовым;
- в) один или большее число фокусов лимфоидной инфильтрации при биопсии слезной железы.

объективные признаки поражения слюнных желез (полученные в результате применения по крайней мере одного из следующих методов):

- а) сцинтиграфия слюнных желез;
- б) сиалография околоушных желез;
- в) нестимулированная общая сиалометрия $< 1,5$ мл за 5 мин).

лабораторные нарушения (при наличии по крайней мере одного из следующих признаков):

- а) обнаружение анти-SS-A- или анти-SS-B-антител;
- б) обнаружение АНФ;
- в) обнаружение IgM-ревматоидного фактора.

Цели лечения:

1. Достижение клинико-лабораторной ремиссии заболевания.
2. Улучшение качества жизни больных.
3. Предотвращение развития опасных для жизни проявлений заболевания (генерализованный язвенно-некротический васкулит, тяжёлые поражения центральной и периферической нервной системы, аутоиммунные цитопении, лимфопролиферативные заболевания).



Нефармакологические подходы к сухому синдрому.

1. Избегать ситуаций, усиливающих сухость слизистых оболочек: сухой или кондиционированный воздух, сигаретный дым, сильный ветер, длительная зрительная (особенно компьютерная), речевая или психоэмоциональная нагрузка.

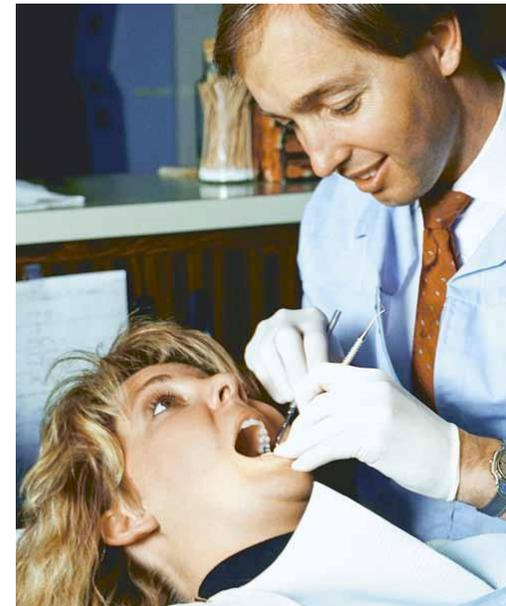
2. Ограничить применение препаратов, усугубляющих сухость (диуретики, трициклические антидепрессанты, бета-блокаторы, антигистаминные), и **определенных раздражающих веществ** (кофе, алкоголь, никотин).



3. Частое употребление небольших количеств воды или не содержащей сахара жидкости облегчает симптомы сухости рта.

4. Скрупулезная гигиена полости рта, использование зубной пасты и ополаскивателей с фторидами, регулярное посещение стоматолога.

5. Терапевтические контактные линзы, однако, их ношение должно сопровождаться адекватным увлажнением и профилактической инстилляцией антибиотиков.



Медикаментозное лечение.

Основное место в лечении БШ принадлежит кортикостероидам и цитостатическим иммунодепрессантам (хлорбутин, циклофосфамид).

В начальной стадии заболевания при отсутствии признаков системных проявлений и умеренных нарушениях лабораторных показателей целесообразно длительное лечение преднизолоном в малых дозах (5–10 мг/день)

В выраженной и поздней стадиях заболевания при отсутствии признаков системных проявлений необходимо назначение преднизолона (5–10 мг/день) и хлорбутина (2–4 мг/день) с последующим длительным, в течение нескольких лет, приемом поддерживающих доз преднизолона (5 мг/день) и хлорбутина (6–14 мг/нед).



При наличии системных проявлений, независимо от стадии заболевания, **гормональные и цитотоксические препараты** используются в значительно более **высоких дозах** с учетом тяжести системных проявлений.

Пульс-терапия высокими дозами

преднизолона и циклофосфана (1000 мг 6-метилпреднизолона в/в в течение 3-х дней подряд и однократное в/в введение 1000 мг циклофосфана)

с последующим переводом на:

преднизолон (30–40 мг/день) и цитостатики (хлорбутин 4-6 мг/день или циклофосфамид 200 мг в/м 1–2 раза в неделю)

Является наиболее эффективным методом лечения больных с тяжелыми системными проявлениями БШ.

Показания к комбинированной пульс-терапии (D):

- острый криоглобулинемический гломерулонефрит, гломерулонефрит с быстро прогрессирующей почечной недостаточностью
- язвенно-некротический васкулит
- аутоиммунная панцитопения
- интерстициальный пневмонит
- мононеврит, полиневрит, энцефаломиелополирадикулоневрит, поперечный и восходящий миелит, цереброваскулит

*Экстракорпоральные методы лечения
(гемосорбция, криoadсорбция, плазмаферез, двойная
фльтрация плазмы)*



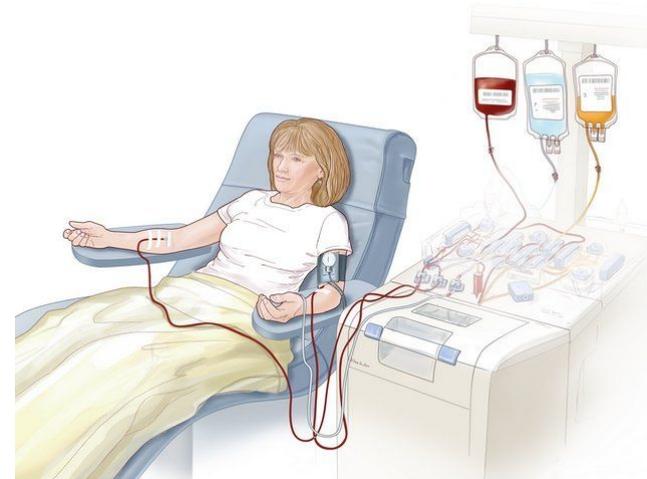
Пульс-терапия

Наиболее эффективны при лечении больных БШ с язвенно-некротическим васкулитом, гломерулонефритом, полиневритом, миелополирадикулоневритом, цереброваскулитом, обусловленными криоглобулинемией.

Показания к проведению экстракорпоральной терапии (D):

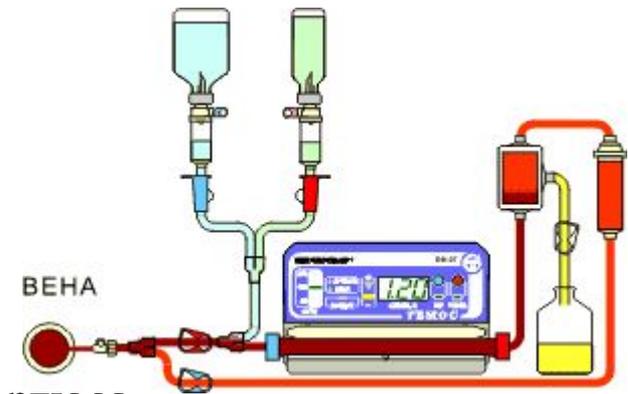
Абсолютные:

- язвенно-некротический васкулит
- криоглобулинемический гломерулонефрит
- энцефаломиелополирадикулоневрит, демиелинизирующая миелопатия, полиневрит
- ишемия верхних и нижних конечностей вследствие криоглобулинемического васкулита.
- синдром гипервязкости крови



Относительные:

- гипергаммаглобулинемическая пурпура
- мононеврит
- лекарственный дерматит, отек Квинке, феномен Артюса
- интерстициальный пневмонит
- гемолитическая анемия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура



Лечение железистых проявлений БШ

- Для замещения объема слезы пациентам следует 3-4 и > раз в день использовать искусственные слезы, содержащие 0,1-0,4% гиалуронат натрия, 0,5-1% гидроксипропилметилцеллюлозу, 0,5-1% карбоксиметилцеллюлозу, 0,1-3% декстран 70. При необходимости интервал между закапыванием слез может быть сокращен до 1 часа **(B)**.
- Глазные капли на основе сыворотки крови применимы для пациентов с непереносимостью искусственных слез или тяжелым, резистентным к лечению сухим кератоконъюнктивитом. Обязательно чередование с антибактериальными каплями **(B)**.
- Использование препаратов-заменителей слюны на основе муцина и карбоксиметилцеллюлозы восполняет её смазывающие и увлажняющие функции (Oralbalanceгель, Bioteneополаскиватель, Salivart, Xialine). **(B)**.
- Показано локальное и системное противогрибковое лечение (высокую частоту развития кандидозной инфекции) (нистатин, клотримазол, флуконазол) **(D)**
- Офтальмологическая эмульсия Циклоспорина А (Restasis) рекомендуется для лечения сухого кератоконъюнктивита. Считается оптимальным назначение 0,05% глазных капель два раза в день в течение 6-12 мес. **(B)**.

- Локальное применение ГК короткими курсами (до двух недель) при обострении сухого кератоконъюнктивита. (С). Для локального применения лучше подходят Лотепреднол (Lotemax) и Римексолон (Vexol), не обладающие типичными побочными эффектами.
- Для стимуляции остаточной секреции слюнных и слезных желез системно применяются агонисты М1 и М3 мускариновых рецепторов: пилокарпин (Salagen) 5 мг 4 раза в день или цевимелин (Evoxac) 30 мг 3 раза в день. (А).
- Диквафозол, агонист пуриновых P2Y₂рецепторов, стимулирует нежелезистую секрецию водного, муцинового и липидного компонента слезной пленки. Используется локально 2% раствор (В).
- 2% офтальмологическая эмульсия ребамипида, повышающего количество муциноподобных веществ и слезной жидкости, улучшает повреждения роговицы и конъюнктивы (В). Пероральный прием ребамипида (Мукоген) по 100 мг 3 раза в день улучшает симптомы сухости рта (А).
- Облегчение сухости верхних дыхательных путей (ринит, синусит, ларингит, бронхит) достигается при приеме бромгексина или ацетилцистеина в терапевтических дозах. (С).

Применение генно-инженерных биологических препаратов

Применение анти-В клеточной терапии **ритуксимабом (РТМ)** улучшает клиническое течение БШ без увеличения частоты побочных эффектов.

Назначается:

- *больным БШ с тяжелыми системными проявлениями (криоглобулинемический васкулит, гломерулонефрит, энцефаломиелополирадикулоневрит, интерстициальный пневмонит, аутоиммунная панцитопения) в случаях резистентности или недостаточной эффективности традиционного лечения ГК и цитостатическими препаратами.*

- *у больных с небольшой длительностью БШ и сохраненной остаточной секрецией слюнных и слезных желез монотерапия РТМ приводит к увеличению саливации и улучшению офтальмологических проявлений (А).*

- *РТМ назначается при БШ, осложненной лимфомой низкой степени злокачественности MALT-типа: локализованной экстранодальной лимфомой слюнных, слезных желез или легких, без поражения костного мозга. Проводится как монотерапия РТМ, так и комбинированная терапия РТМ и циклофосфаном (D).*



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!