

ХИРУРГИЧЕСКАЯ БИОПСИЯ КАК ЧАСТЬ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА К ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА ШЕГРЕНА

И.Н. Костина, А.С. Филатова

Уральский государственный медицинский университет,
г. Екатеринбург, Российская Федерация

E-mail: kostinastom@yandex.ru

Резюме. Синдром Шегрена – хроническое, прогрессирующее, аутоиммунное заболевание, связанное с наличием у пациентов ранних клинических симптомов – сухости во рту и сухости глаз. Диагностические критерии заболевания обладают неодинаковой информативностью, что влияет на правильность диагноза. Цель исследования – оценить выраженность воспалительной инфильтрации малых слюнных желез при синдроме Шегрена по результатам биопсии. Проведено клиническое обследование 10 женщин в возрасте от 34 до 61 года с предварительным диагнозом синдром Шегрена, выполнена биопсия малых слюнных желез нижней губы. Результаты патоморфологического исследования микропрепаратов малых слюнных желез продемонстрировали отсутствие или не одинаковую выраженность лимфоцитарной инфильтрации при оценке по классификации Chisholm-Mason.

Ключевые слова: биопсия, малые слюнные железы, синдром Шегрена.

SURGICAL BIOPSY AS PART OF AN INTERDISCIPLINARY APPROACH TO THE DIAGNOSIS OF SJOGREN'S SYNDROME

I.N. Kostina, A.S. Filatova

Ural state medical University,
Ekaterinburg, Russia

Summary. Sjogren's syndrome is a chronic, progressive, autoimmune disease associated with the presence of early clinical symptoms in patients - dry mouth and dry eyes. Diagnostic criteria for the disease have different information content, which affects the correctness of the diagnosis. The aim of the study was to assess the severity of inflammatory infiltration of the small salivary glands in Sjogren's syndrome based on the results of a biopsy. A clinical examination of 10 women aged 34 to 61 years with a preliminary diagnosis of Sjogren's syndrome was performed, and a biopsy of the small salivary glands of the lower lip was performed. The results of a pathomorphological study of small salivary gland biopsy micropreparations demonstrated the absence or

not the same severity of lymphocytic infiltration when evaluated according to the Chisholm-Mason classification.

Key words: biopsy, small salivary glands, Sjogren's syndrome.

Введение

Синдром Шегрена – хроническое прогрессирующее аутоиммунное заболевание, часто встречающееся у женщин старше 50 лет [1, 3]. По данным Общества по изучению синдрома Шегрена (Sjogren's Syndrome Foudation), в США 4 млн. человек из 280 млн. (1:70) страдают синдромом Шегрена [3, 4].

Примерно 0,5% чел. (1,4 млн.) имеют симптомы первичного синдрома Шегрена. При этом 1,5 млн. пациентов имеют симптомы вторичного синдрома Шегрена, сочетающегося с ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, склеродермией и др. [2, 4]. В последние годы эпидемиологические исследования позволили установить, что распространенность заболевания в общей популяции составляет 0,1-0,7% в целом и 2,7-4,8% у людей старше 50 лет. Частота развития синдрома Шегрена при аутоиммунных заболеваниях определяется в 5-40% случаев при диффузных болезнях соединительной ткани, в 15-30% случаев – при хроническом аутоиммунном артрите, тиреоидите, в 50-100% случаев – при аутоиммунных гепатобилиарных заболеваниях.

Слюнные железы поражаются у всех пациентов с синдромом Шегрена по типу рецидивирующего паренхиматозного сиалоаденита (начальная, выраженная, поздняя стадии) иногда в сочетании с сиалодохитом. При этом отмечается постепенное увеличение больших и малых слюнных желёз (ми-

нимальное, умеренное, значительное). Выраженность сухости полости рта значительно варьирует и зависит от особенностей развития и течения заболевания.

Ксерофтальмия и ксеростомия - самые ранние жалобы, с которыми пациенты обращаются к офтальмологу и стоматологу [1, 5]. Верификация заболевания представляет определенные трудности в связи с наличием неспецифических клинических симптомов. Диагностические критерии обладают неодинаковой информативностью, что влияет на правильность клинического диагноза. У пациентов должно быть выявлено не менее 4-х из шести основных диагностических критериев синдрома Шегрена, включающих биопсию малых слюнных желез [3, 4, 5, 7].

Цель исследования – оценить выраженность воспалительной инфильтрации малых слюнных желез при синдроме Шегрена по результатам биопсии.

Материалы и методы.

Для постановки диагноза сухой синдром Шегрена (код МКБ-10 М35) использовали диагностические критерии Ассоциации ревматологов России, которые включают сбор жалоб, анамнеза, клиничко-лабораторное (общий анализ крови, биохимический анализ крови, положительный ревматоидный и анти-нуклеарный факторы, биопсия малых слюнных желез, тест Ширмера, окраска эпителия конъюнктивы, роговицы флюоресцеином) и инструментальное

(сиалогграфия, сиалометрия, УЗИ слюнных желез) обследование пациента.

Проведено ретроспективное исследование 10 историй болезней пациентов, направленных ревматологом в хирургическое отделение Стоматологической клиники УГМУ за период 2016-2017 гг. с жалобами на ксеростомию, ксерофтальмию. Все пациенты были лицами женского пола. Средний возраст составил $52,2 \pm 2,03$ года.

Клиническое обследование пациентов включало расспрос, осмотр челюстно-лицевой области и полости рта. При внешнем осмотре оценивали кожу лица, красную кайму губ, проводили пальпацию лимфатических узлов, околоушных, поднижнечелюстных слюнных желез. При осмотре преддверия и полости рта учитывали состояние слизистой оболочки (цвет, влажность, нарушение целостности, наличие отека, элементов поражения).

Пациентам выполнена эксцизионная хирургическая биопсия малых слюнных желез на нижней губе под местной анестезией. Полученный материал был направлен на исследование в патолого-

анатомическую лабораторию СОКБ № 1 для гистологического исследования. Образцы тканей фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин и микротомировали по стандартной методике. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином. Визуальную оценку окрашенных срезов тканей толщиной 5 мкм, заключенных на предметные стекла, проводили под световым микроскопом Axiosnar (Zeiss, Германия) с использованием объектива $\times 40$, $\times 200$.

При описании микропрепаратов использована классификация Chisholm-Mason (1968), основанная на оценке 4 мм^2 площади ткани слюнной железы (табл. 1). Основным признаком при гистологической оценке микропрепаратов слюнных желез принято понятие «значительный лимфоцитарный инфильтрат» в толще паренхимы с наличием >50 лимфоцитов. Лимфоциты могут располагаться периваскулярно или перидуктально. Плазматические клетки не должны превышать 10% от воспалительного инфильтрата.

Таблица 1 – Классификация Chisholm-Mason

Класс	Количество лимфоцитов в 1 мм^2 ткани слюнной железы
0	Отсутствуют
1	Не большой инфильтрат
2	Умеренный инфильтрат или менее 1 фокуса* клеток
3	1 фокус* клеток
4	Более 1 фокуса* клеток

*фокус = совокупность 50 и более лимфоцитов

Количественные данные подвергнуты статистической обработке с помощью программы Microsoft Office Excel

2010. Используются методы описательной статистики.

Результаты и их обсуждение

Длительность жалоб на наличие сухости полости рта, сухости глаз у обследованных пациентов составляла 1-5 лет.

По результатам расспроса отмечено, что все пациенты (100% случаев) предъявляли жалобы на сухость в полости рта. Жалоба на сухость глаз отмечена только в 40% случаев. По данным анамнеза, появление указанных жалоб пациенты ни с чем не связывали, а отмечали постепенное усиление выраженности ксеростомии и/или ксерофтальмии, что послужило поводом обращения к врачу.

При внешнем осмотре выявлена сухость кожи и красной каймы губ у всех обследованных. При пальпации отмечено незначительное безболезненное увеличение околоушных слюнных желёз, уплотнение их консистенции в 30% случаев.

Слизистая оболочка рта была бледно-розового цвета, с незначительной потерей блеска, с признаками слабого увлажнения или сухости. Субъективные ощущения жжения, нарушения вкуса у обследованных пациентов не выявлены.

Гистологический диагноз синдрома Шегрена был подтвержден у 6 (60%) из 10 обследованных пациентов. При описании микропрепаратов выявлено, что в паренхиме малых слюнных желез в 90% случаев наблюдалась дистрофия железистого эпителия.

Лимфоцитарная инфильтрация в паренхиме малых слюнных желез наблюдалась в следующем соотношении: 1) отсутствовала в 40% микропрепаратов; 2) выявлена в незначительном количестве (менее 1 фокуса, содержащего 50 и более лимфоцитов) в 20% микропрепа-

ратов (рис. 1); 3) выявлена в количестве 1 фокуса и более в 40% микропрепаратов (рис. 2).

Плазмоциты отсутствовали в 40% случаев; определены в количестве менее 10% клеток в 60% случаев.

Фиброз стромы малой слюнной железы был слабо выраженный в 30% случаев, умеренный – в 20% случаев, неравномерный – в 50% случаев. Преобладание преимущественно перидуктального, слабо выраженного фиброза отмечено в 20% случаев.

Жировая ткань отсутствовала в 80% микропрепаратов. Определены единичные и очаговые скопления адипоцитов в 20% случаев.

Протоки малых слюнных желез были не изменены в 30% микропрепаратов (рис. 1), имели тенденцию расширения – в 40% микропрепаратов (рис. 2), расширены с признаками дистрофии выстилающего эпителия – в 20% микропрепаратов (рис. 3).

Гистологические признаки синдрома Шегрена отсутствовали в 40% случаев. 1 класс патоморфологических изменений определен в 30% случаев (рис. 1, табл. 2), 2 класс патоморфологических изменений – в 10% случаев (рис. 2, табл. 2); 3 класс патоморфологических изменений – в 20% случаев (рис. 3, табл. 2). При этом степень выраженности патоморфологических изменений в малых слюнных железах коррелирует с возрастом исследованных пациентов (табл. 2), что подтверждает научные данные о медленном прогрессировании синдрома Шегрена.

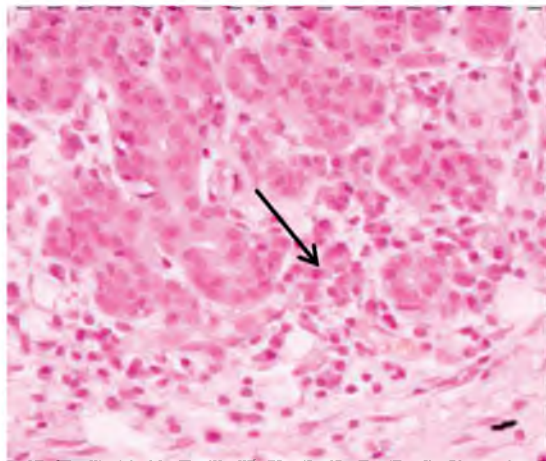


Рис. 1. Микропрепарат малой слюнной железы (окраска гематоксилин-эозин, увеличение x200): лимфоцитарная инфильтрация паренхимы слюнной железы незначительная, менее 50 лимфоцитов (стрелка).

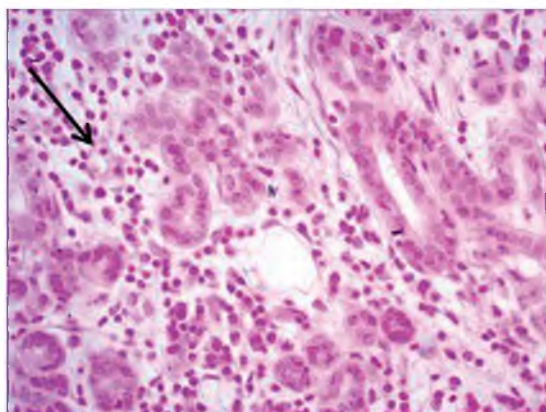


Рис. 2. Микропрепарат малой слюнной железы (окраска гематоксилин-эозин, увеличение x200): лимфоцитарная инфильтрация паренхимы слюнной железы умеренная (стрелка).

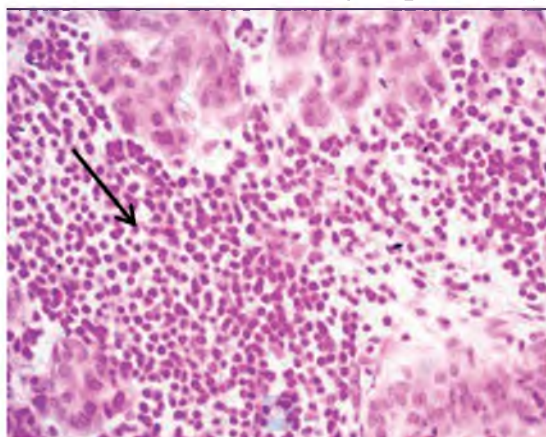


Рис. 3. Микропрепарат малой слюнной железы (окраска гематоксилин-эозин, увеличение x200): лимфоцитарная инфильтрация паренхимы слюнной железы выраженная, фокус из более 50 лимфоцитов.

Таблица 2 – Результаты гистологического исследования малых слюнных желез

Тип изменений по классификации Chisholm-Mason	Средний возраст пациентов, лет	Количество случаев	
		абс.	%
0 класс	46,2±12,3	4	40
1 класс	50,0±11,4	3	30
2 класс	54,0±0,0	1	10
3 класс	59,2±2,12	2	20
4 класс	0	0	0

Синдром Шегрена – хроническое, прогрессирующее, аутоиммунное заболевание с характерными особенностями, связанными с наличием у пациентов самых ранних неспецифических клинических симптомов - сухости во рту и сухости глаз. В связи с этим стоматологи и офтальмологи часто являются первыми врачами, к которым обращаются данные пациенты, и они должны обеспечить своевременную, грамотную диагностику, симптоматическую терапию и консультацию ревматолога.

Аутоиммунный воспалительный процесс при синдроме Шегрена приводит к апоптозу секреторных клеток и эпителия выводных протоков слюнных желез, вызывая повреждение железистой ткани, что сопровождается лимфоплазмочитарной инфильтрацией и В-клеточной активацией с образованием аутоантител [2, 6, 7].

Хронический очаговый перидуктальный лимфоцитарный сиалоаденит является характерной морфологической картиной заболевания и включен в диагностические критерии [2, 3, 4], но развитие лимфоцитарного сиалоаденита протекает очень длительно и многоступенчато. Этот процесс может

включать небольшой периваскулярный лимфоидный инфильтрат, последовательное развитие типичного очагового перидуктального лимфоидного сиалоаденита, далее диффузного лимфоцитарного сиалоаденита, приводящего к дистрофии и замещению пораженной железистой ткани [5, 7]. Данная особенность патоморфологических изменений в слюнных железах была отражена в работе D.M. Chisholm и D.K. Mason [4], что позволяет количественно верифицировать активность хронического воспалительного процесса в слюнной железе при синдроме Шегрена. Современная диагностика синдрома Шегрена требует от врачей клинической бдительности при оценке ранних симптомов заболевания, создания междисциплинарной (стоматолог-офтальмолог-ревматолог) оценки биомаркеров для проведения дифференциального диагноза и профессионального ведения/лечения пациентов.

Выводы:

1. Морфологические изменения слюнных желез при синдроме Шегрена характеризуются лимфоцитарной инфильтрацией паренхимы малой слюнной железы в сочетании с фиброзом стромы, расширением, дистрофией

эпителия протоков как следствие иммунопатологической реакции.

2. В 60% случаев клинический диагноз «сухой синдром Шегрена» был подтвержден патоморфологическим исследованием биопсийного материала малой слюнной железы.

3. Выраженность лимфоцитарной инфильтрации малых слюнных желез при синдроме Шегрена не одинаковая. В большинстве случаев определен не большой (1 класс по D.M. Chisholm и D.K. Mason) воспалительный инфильтрат.

4. Количественная оценка «лимфоцитарного сиалоаденита» патогномонична для синдрома Шегрена и коррелирует с возрастом исследованных пациентов.

Литература

1. Афанасьев, В.В. Ксеростомия. Диагностика и лечение / В.В. Афанасьев, А.А. Ирмияев // *Стоматология*. - 2004. - № 6 (83). - С. 36-38.

2. Ревматология. Российские клинические рекомендации / [З.С. Алекберова, Е.Н. Александрова и др.]: под ред. Е. Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 448 с.

3. Клинико-морфологическая характеристика болезни Шегрена (по данным биопсии и секций) / [Е.М. Тареев, З.Г. Анросина, И.В. Попова и др.] // *Архив патологии*. - 1984. - № 1. - С. 38-45.

4. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a critical review / C. Baldini, R. Talarico, A.G. Tzioufas, S. Bombardieri // *J Autoimmun*. - 2012; 39: 1-2: 9-14.

5. Kassan, S.S. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome / S.S. Kassan, H.M. Moutsopoulos // *Arch.Intern. Med*. – 2004. – 164 p.

6. Prevalence of Sjogren's syndrome in ambulatory patients according to the American-European Consensus Group criteria / [J. Sánchez-Guerrero, M.R. Pérez-Dosal, F. Cárdenas-Velázquez, A. Pérez-Reguera et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2005; 44: 235–240.

7. Zajkowcki, P Standards for the assessment of salivary glands - an update / P Zajkowski, A. Ochal-Choinska // *J. Ultrason*. – 2016; 16:175-190.