

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВІВ СИНДРОМУ ШЕГРЕНА В РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ

Ю.І. Силенко, А.І. Сидорова, Г.М. Силенко, Г.Я. Силенко

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»

Резюме

Синдром Шегрена - одно из самых распространенных системных аутоимунных заболеваний. Распространенность болезни Шегрена варьирует от 0,1 до 3,3% в общей популяции и от 2,8 до 4,8% среди лиц в возрасте старше 50 лет. Полиморфизм проявлений СШ в ротовой полости может свидетельствовать о сложности патогенеза данного заболевания с разбалансированностью основных систем гомеостаза организма и ротовой полости. Поэтому дальнейшее изучение как клинических проявлений заболевания и особенно этиологических факторов, так и его патогенеза является перспективным, особенно с точки зрения стоматологии, ведь выявление основных симптомов является достаточно простым, а ранняя диагностика даст возможность не только проследить развитие заболевания, но и разработать комплекс мероприятий по ранней профилактике.

Ключевые слова: синдром Шегрена, патогенез, проявления в ротовой полости.

Summary

Sjogren's syndrome is one of the most common systemic autoimmune diseases. Its prevalence varies from 0.1 to 3.3% in the general population and from 2.8 to 4.8 % among those aged over 50 years old. Polymorphism of manifestations of Sjogren's syndrome in the oral cavity may be an indicator of the complexity of its pathogenesis with the imbalance of the main systems of homeostasis of the body and oral cavity. Therefore, further study of both the

clinical manifestations of the disease, especially etiological factors, and its pathogenesis has a great potential, especially in terms of dentistry. It is due to the simple identification of main symptoms, and early diagnosis that will enable not only tracing the development of the disease but also developing a set of measures for early prevention.

Key words: Sjogren's syndrome, pathogenesis, manifestations in the oral cavity.

Література

1. Barendregt P.J. Syndrome de Sjogren / Barendregt P.J., Visser M. R. M., Smets E.M.A. //Ann. Rheum. Dis. — 1998. — Vol. 57, N 5. — P. 291—295.
2. Fox R. I. Sjögren's syndrome / R. I. Fox // Lancet, Volume 366, Issue 9482, Pages 321 - 331, 23 July 2005.
3. Васильев В.И. Избранные лекции по клинической ревматологии / Васильев В.И., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. — М.: Медицина, 2001. — С. 112—132.
4. Prevalence of Sjögren's syndrome in ambulatory patients according to the American-European Consensus Group criteria / Sánchez-Guerrero J., Pérez-Dosal M.R., Cárdenas-Velázquez F. [et al.] // Rheumatology (Oxford).- 2005.- Vol.44(2). – P.235-240.
5. Sjogren's syndrome: apoptosis by anti-SSA and anti-SSB antibodies (недоступная ссылка — история) (2006).
6. IL-1 receptor antagonist (IL-1RA) gene polymorphism in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis / Perrier S., Coussedière C., Dubost J.J. [et al.] // Clin. Immunol. Immunopathol. - 87(3).- P.309.
7. Клиническая ревматология: руководство для практических врачей ; под ред. В.И. Мазурова. — СПб.: Фолиант, 2001.
8. Насонова В. А. Методические рекомендации по диагностике и лечению болезни Шегрена / Насонова В. А. - М., 1986. – 214 с.

9. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose human interferon alfa administered by the oromucosal route: combined phase III results / [Cummins M.J., Papas A., Kammer G.M., Fox P.C.] // *Arthritis Rheum.* – 2003.- Vol. 49(4).- P.585-593.
10. Makula E. The place of magnetic resonant and ultrasonographic examination of the parotid gland in the diagnosis and follow-up of primary Sjogren's syndrome/ Makula E., Pocomny G., Kiss M. // *Rheumatology.* — 2000. — Vol. 39, N 2. — P. 97—104.
11. Rubin H. Secretory sialography in diseases of the major salivary glands / Rubin H., Holt M. // *Amer. J. Roentgenol.* — 1957. — Vol. 77, N 5. — P. 575–598.
12. Fatigue in primary Sjögren's syndrome—a link to sickness behaviour in animals? / Harboe E., Tjensvoll A.B., Vefring H.K. [et al.] // *Brain Behav Immun.* – 2009.- Vol.23(8).
13. Пожарицкая М. М. Поражение органов и тканей полости рта при болезни Шегрена: автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / М.М.Пожарицкая.- М., 1989.-398 с.
14. Евменова Н. Н. Стоматологическое ортопедическое лечение больных с синдромом и болезнью Шегрена: автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / Н. Н. Евменова. – М., 1988. – 20 с.
15. Симонова М. В. Болезнь и синдром Шегрена, клиника, диагностика, лечение поражения слюнных желез и полости рта: автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / М. В. Симонова. – М., 1982.-249 с.
16. Клинические факторы, влияющие на интенсивность кариеса зубов у больных ревматическими стоматологическими заболеваниями / [В.М.Гринин, В.А. Насонова, Т.Г.Робустова, М.В. Симонова] // *Стоматология.*- 2002.- № 2.- С.15-19.

17. Шорникова Н.С. Минеральная плотность костной ткани при болезни Шегрена /Н.С. Шорникова, В.И.Васильев, А.В.Смирнов //Научно-практическая ревматология. - 2002.- №3.- С. 8-12.
18. Григорьев С.С. Комплексная стоматологическая реабилитация больных с синдромом Шегрена: автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук: спец. 14.00.21 «Стоматология» / С.С. Григорьев. - Екатеринбург, 2011.-300 с.
19. Anti-brain cholinergic auto antibodies from primary Sjögren syndrome sera modify simultaneously cerebral nitric oxide and prostaglandin biosynthesis / Orman B., Sterin-Borda L., De Couto Pita A. [et al.] //Int. Immunopharmacol. - 2007 Dec 5;7(12):1535-43. Epub 2007 Aug 16.
20. Characterisation of recombinant human fatty aldehyde dehydrogenase: implications for Sjögren-Larsson syndrome / Lloyd M.D., Boardman K.D., Smith A. [et al.] // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. - 2007 Oct;22(5):584-90.

Хвороба Шегрена як хронічна аутоімунна хвороба - це один із найпоширеніших патологічних процесів із проявами патології в ротовій порожнині. Первинний синдром Шегрена — це хронічне мультисистемне аутоімунне захворювання, яке характеризується лімфоцитарною інфільтрацією екзокринних залоз, ксеростомією і ксерофтальмією, що призводить до розвитку сухості слизових оболонок носа, гортані, трахеї, бронхів, жіночих статевих органів, атрофічного гастриту і має всілякі системні прояви [1].

Синдром Шегрена — одне з найпоширеніших системних аутоімунних захворювань [2]. Поширеність хвороби Шегрена варіює від 0,1 до 3,3% у загальній популяції та від 2,8 до 4,8% у людей після 50 років. Жінки хворіють у 10–25 разів частіше, ніж чоловіки. Дебютує зазвичай у віці 20–50 років [3]. У США зареєстровано до 2 мільйонів хворих [4]. Вторинний синдром Шегрена розвивається в 5–25% хворих із системними

захворюваннями сполучної тканини, частіше – з ревматоїдним артритом, у 50–75% хворих із хронічними аутоімунними ураженнями печінки і щитоподібної залози і рідше при інших аутоімунних захворюваннях. Ця хвороба і досі привертає увагу спеціалістів усього світу. Це пов'язано з неясністю етіопатогенезу, недостатньою ефективністю схем лікування і можливістю трансформації хвороби в тяжкі ускладнення. Синдром Шегрена може бути первинним або розвинутися через багато років після початку інших ревматичних хвороб (вторинний), з ураженням екзокринних залоз на фоні аутоімунних захворювань [5,6].

Синдром Шегрена часто розпочинається непомітно, для нього характерні широкий спектр клінічних проявів та різноманітний перебіг, у зв'язку з цим діагноз встановлюють пізно або з труднощами. Рання діагностика допомагає запобігти розвитку таких ускладнень як множинний карієс зубів і його ускладнення, виразкування рогівки, хронічні інфекції ротової порожнини та сіаладеніт [7].

До вірогідних етіологічних чинників належить хронічна вірусна інфекція. ХШ – гетерогенне захворювання, в основі якого лежить складний взаємодіючий вплив генетично детермінованих і набутих дефектів нормальних імунорегуляторних механізмів, що обмежують патологічну активацію імунної системи у відповідь на екзогенні або ендогенні стимул-реакції, на що вказують родинні випадки ПСШ у однойцевих близнят, значне поширення в сім'ях хворих із ПСШ інших аутоімунних порушень, а також часте виявлення антигенів HLA (B8, Dw3, Dr3, Drw52). Розвиток синдрому Шегрена зумовлений факторами зовнішнього середовища, що стимулюють розвиток аутоімунної реакції в генетично схильних осіб [7].

Основні аутоімунні феномени осередковою лімфоплазмочитарною інфільтрацією епітеліальних залоз і поліклональну В-клітинну активацію з утворенням органоспецифічних аутоантитіл із синтезом великої кількості антитіл, поліклональних і моноклональних імуноглобулінів, переважно

G/M класу [8]. Гістологічно захворювання проявляється лімфоцитарною інфільтрацією екзокринних залоз, яка призводить до дегенерації, некрозу й атрофії ацинарних залоз, через це практично зникає залозистий епітелій довкола проток, а отже, слабшають функції слинних і слізних залоз [9]. У механізмах гіпосалівації важливу роль відіграють порушення нейрогенної регуляції синтезу слини внаслідок вироблення аутоантитіл до МЗ мускариновим рецепторам, які беруть участь у передачі нервового імпульсу, необхідного для синтезу водного компонента слини і слюзи [10,11]. Механізм реалізації впливу цитокінів на продукцію слини остаточно не з'ясований. Передбачають їх опосередковану дію на процес мобілізації Ca^{2+} , що бере участь у передачі нервового імпульсу. Порушення відтоку слини розвивається внаслідок структурних змін у протоках вивідних залоз (обтурація проток білково-слизовими пробками, проліферація епітелію). Крім того, виникає дегенерація нервових волокон залоз, яка пояснює розвиток сухості, незважаючи на те, що понад 50% епітеліоцитів залишаються неушкодженими.

Синдром Шегрена асоційований із підвищеним рівнем у спинномозковій рідині ІІ-1ra, антагоніста інтерлейкіну-1 (ІЛ-1). Це дозволяє передбачити, що хвороба починається з підвищення активності системи ІЛ-1, що компенсаторно спричиняє за собою підвищення ІІ-1ra, щоб зменшити зв'язування ІЛ-1 із рецепторами. З іншого боку, синдром Шегрена характеризується зниженням рівня ІЛ-1 у слині, що може вести до запалення слизової оболонки ротової порожнини і її сухості [9, 12].

Головним симптомом синдрому Шегрена є генералізована сухість слизових оболонок. У порожнині рота зменшується слиновиділення через ураження слинних залоз. Розвиваються хронічний паротит, стоматит, карієс. Клінічно паренхіматозний паротит (сіаладеніт) виявляється зміною розміру слинних залоз і зменшенням об'єму слини в ротовій порожнині. На початковій стадії сухість у роті відчувається лише при фізичному

навантаженні та хвилюванні. На пізнішому етапі сухість стає постійною, супроводжується потребою запивати суху їжу водою, бажанням зволожити рот під час розмови, турбує зміна смаку. Утворюються заїди в кутах рота, утруднюється мовлення, а на пізніших стадіях навіть порушується ковтання їжі (дисфагія), виникають симптоми рефлюксу-езофагіту (через відсутність буферної дії слини), стає неспокійним сон (через сухість у роті).

Особливість стоматологічних проявів у хворих на СШ - це множинний характер карієсу зубів, часто наявність кількох каріозних порожнин у одному зубі (аж до 4-5). При цьому каріозний процес локалізується не лише в типових для нього місцях ретенції харчових залишків (апроксимальні ділянки, фісури жувальної поверхні), а і в пришийковій ділянці. У багатьох хворих із ПСШ зустрічаються множинні крейдоподібні плями на різних поверхнях коронки зуба. Помітні також зміни кольору і блиску емалі. Спостерігається виражене стирання твердих тканин зубів. Слід зазначити також, що некаріозні ураження твердих тканин зубів зазвичай поєднуються з каріозною патологією. Середнє значення КПУ на початковій стадії СШ, за даними [13,14,15], складає $21,46 \pm 5,61$ зубів, на вираженій стадії СШ - $23,75 \pm 5,61$ зубів, на пізній стадії СШ - $26,87 \pm 5,20$ зубів ($r=0,898$, $p<0,01$). Середнє значення інтенсивності карієсу зубів у хворих на СШ складає $23,4 \pm 5,61$ зубів, у соматично здорових людей - $13,5 \pm 3,5$ зубів. Аналіз структури КПУ у хворих із СШ показав значне збільшення кількості каріозних зубів за збільшення тяжкості захворювання (від $9,1 \pm 0,29$ зубів на початковій стадії СШ до $11,68 \pm 1,25$ зубів на пізній стадії СШ, $p<0,05$). Така ж тенденція стосується частки видалених зубів - їх кількість у осіб із початковою стадією СШ складає близько $6,33 \pm 1,62$ зубів, із вираженою стадією СШ - $7,13 \pm 1,58$ зубів, із пізньою стадією СШ - $7,44 \pm 1,36$ зубів ($p<0,05$). Слід зазначити невеликі частки запломбованих зубів у хворих на СШ: їх

кількість складає в осіб із початковою стадією СШ 6,03+1,74 зубів, із вираженою стадією СШ -7,25+1,77 зубів, із пізньою стадією СШ - 7,75+1,38 зубів.

Нерідко супроводять ХШ остеопенія або остеопороз, що посилено впливають на стан зубів, знижуючи рівень мінералізації їхніх тканин і сприяючи розвитку каріозної патології [16]. Некаріозні ураження зубів при ХШ (патологічне стирання твердих тканин зубів, клиноподібні дефекти, тріщини й ерозії емалі) зустрічаються досить часто.

Погана гігієна порожнини рота у хворих на СШ в основному представлена надмірним м'яким зубним нальотом, що відкладається на зубах через зменшення об'єму слини і збільшення її в'язкості. Твердих зубних відкладень у хворих на СШ значно менше, ніж у соматично здорових осіб: достовірно зменшення кількості зубного каменя виявлене у хворих із початковою стадією СШ, а на пізній стадії СШ зубного каменя взагалі практично немає або його дуже мало. Аналіз клінічної структури патології пародонту у хворих на СШ свідчить про переважання в них запальних генералізованих форм хронічного пародонтиту переважно II і III ступеня. Виявлено достовірно переважання пародонтиту III ступеня в порівнянні із соматично здоровими особами тієї ж статі та віку.

У хворих на ХШ з основних стабілізаційних видів мікроорганізмів лише *S. sanguis*, *Corynebacterium* spp. і *Veillonella* spp. майже відповідали нормальним параметрам мікробіоценозу порожнини рота; *S. sanguis* і *Veillonella* spp. виділяли у всіх обстежених хворих у надмірній кількості. Причому в 1/3 пацієнтів із СШ ці види виділяли в кількостях за верхньою межею норми. Характерно, що у хворих на СШ стабілізаційний вид - *S.salivarius* повністю був відсутній. Представників деяких важливих стабілізаційних груп бактерій (зокрема, лактобацили) в обстежених хворих на СШ не вдалося виділити взагалі. Істотно відрізнявся склад мікробіоценозу порожнини рота у хворих на СШ за частотою виділення і

кількості ентерококів *E. faecalis*. Вони виявлені в 100% обстежених хворих, тоді як у здорових осіб частота виділення *E. faecalis* складала 36%. Найхарактернішою відмінністю якісних змін складу мікробіоценозу порожнини рота у хворих на СШ є підвищення частоти виділення вірулентних грамнегативних анаеробних видів (*Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythans*), які в практично здорових осіб з інтактним пародонтом не визначаються навіть за допомогою ПЛР. До вірулентних видів, здатних підтримувати запальний процес у порожнині рота, слід також віднести *Fusobacterium* spp., *Enterobacterium* spp. і дріжджеподібні гриби роду *Candida*. Мікроаерофільні стрептококи і вейлонели можуть брати участь у розвитку гнійно-запальних процесів, тому їх надлишкове виявлення, яке в більшості випадків спостерігається при СШ, у секреті слинних залоз є негативною ознакою. В обстежених хворих на СШ у 40-60% випадків виділені вірулентні мікроби пародонтопатогенної групи, що підтверджене за допомогою ПЛР. У 60% хворих із СШ виділені асоціації трьох вірулентних анаеробних видів - *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythans* і *Fusobacterium* spp., у тому числі в 40% визначали ще два види - *Prevotella intermedia* і *Enterococcus faecalis* [13,14,15].

При СШ знижується вміст натрію, лактоферину β 2-1, мікроглобуліну, простагландину E2, тромбоксану B2, гіалуронової кислоти і IgA [17]. Це загрожує пацієнтам із ПСШ розвитком кандидозної інфекції. Відбувається надмірне виділення зі слиною кальцію (0,28 ммоль/л), хлору (32,8 ммоль/л) і зниження виділення фосфору (1,96 ммоль/л). Слинні залози виділяють іони таких мікроелементів як магній (у концентрації 0,02-0,27 ммоль/л), залізо (0,32-2,00 ммоль/л), чого ніколи не буває в нормі. Наведені дані свідчать про зрушення в бік зниження вмісту кальцію, що побічно підтверджує відомості про нерідкий супутній синдрому Шегрена остеопенічний синдром (аж до остеопорозу), який

також сприяє зниженню мінеральної щільності кісткової тканини, в тому числі щелепних кісток. При цьому встановлене зниження екскреції зі слиною фосфату може свідчити про певні порушення в роботі фосфатного буфера у хворих на СШ. Установлені факти виділення слинними залозами в умовах СШ високих концентрацій іонів магнію і заліза можуть свідчити як про порушення мікроелементного складу в організмі при СШ, так і про неможливість здійснювати зруйнованими слинними залозами асиміляцію і дисиміляцію ряду мікроелементів.

Аналіз активності ферментів слини в секреті привушних слинних залоз при ХШ виявив значне (більш ніж у 6 разів) зниження активності ферменту лужної фосфатази, що підтверджує встановлені вище непрямі порушення мінерального обміну у хворих на ПСШ - надмірне виділення зі слиною іонів кальцію і, навпаки, - знижене виділення іонів фосфору. З іншого боку, виразно підвищується активність супероксиддисмутази (в 5 разів) і глутатіонпероксидази (в 1,7 раза), що свідчить про глибокі порушення при ХШ процесів перекисного окиснення, накопичення недоокиснених продуктів і вільних радикалів, які активізують процеси руйнування клітин (перш за все в слинних залозах, але, можливо, і в усьому організмі). Отримані результати збігаються з даними клінічних досліджень, які констатують при ХШ значні порушення мінерального обміну кісткової тканини (аж до остеопорозу) і руйнування паренхіми слинних залоз за рахунок деструкції ацинусів і проток; не останню роль у цьому процесі, на думку [18,19], може відігравати накопичення вільних радикалів, які руйнують клітинні стінки.

На об'єктивному обстеженні виявляють яскраво гіперемійовану слизову оболонку порожнини рота. Вільної слини мало, вона пінява або в'язка, на пізній стадії відсутня, язик сухий, складчастий, сосочки язика атрофічні, губи покриті скориночками, наявні явища ангулярного стоматиту, глоситу, може приєднуватися вторинна інфекція, в тому числі

грибкова і вірусна. Характерна наявність множинного пришийкового карієсу, розвиток пародонтозу чи пародонтиту, на пізній стадії - часткова чи повна адентія [11,15].

Слизова оболонка рота запалена, поверхневий епітелій легко відшаровується, вживання гарячої чи гострої їжі завдає болю. При вживанні молока його нитки, що згорнулися, затримуються на слизовій оболонці щік, інколи неправильно трактуються як грибкові ураження (в окремих випадках справді можуть ускладнювати ксеростомію при синдромі Шегрена). Нерідкий хворобливий атрофічний глосит із тріщинами язика. Можливий також виразковий стоматит. Нормального скупчення слини в основі вуздечки язика в клінічно виражених випадках не спостерігається. Не вдається також підсилити слиновиділення після масажу привушних і підщелепних залоз. У більшості хворих збільшення привушних залоз буває одностороннім і тимчасовим, хоча можливе як збереження нормальних розмірів, так і двостороннє збільшення. Підщелепні залози збільшені рідше. Збільшені слинні залози нерідко трохи болючі при пальпації і зазвичай щільні, з гладкою або нерівною поверхнею. Водночас їм невластиві кам'яниста щільність або вузлуватість, характерні для пухлин. Гострий біль у залозах, що поєднується з гарячкою, місцевою гіперемією і гіпертермією, найчастіше свідчить про приєднання вторинної інфекції, що зазвичай буває наслідком розширення, яке часто спостерігається, і звивистості внутрішньозалозистих слинних проток.

Отже, поліморфність проявів СШ у ротовій порожнині може свідчити про складність патогенезу цієї хвороби з розбалансованістю основних систем гомеостазу організму і ротової порожнини.

Тому подальше вивчення клінічних проявів хвороби, зокрема етіологічних чинників, патогенезу, вважаємо перспективним, особливо з точки зору стоматології, адже виявити основні симптоми досить просто, а рання діагностика дає можливість не тільки простежити розвиток

захворювання, а й розробити комплекс заходів щодо ранньої профілактики.