

Синдром на Съогрен

Синдромът на Съогрен обичайно се характеризира с комбинацията: сухота в очите, сухота в устата и често наличие на друго системно заболяване на съединителната тъкан, най-често ревматоиден артрит. Синдромът на Съогрен е хронично аутоимунно заболяване, характеризиращо се с абнормно производство на аутоантитела, като неправилно функциониращата имунна система атакува собствените тъкани на тялото (чрез специални имунни клетки и антитела) вместо да ги предпазва от въздействието на чужди агенти.

При това аутоимунно заболяване е налице хронично възпаление на екзокринните жлези в тялото. Най-често са засегнати слъзните жлези и слюнчените жлези, което води до намалена или липсваща продукция на слъзен и слюнчен секрет и сухота в очите и устата. По-рядко могат да бъдат засегнати и потните и мастни жлези по цялото тяло.

Аутоимунната атака се осъществява от специфични аутоантитела и имунно компетентни кръвни клетки (лимфоцити). Аутоимунният възпалителен процес може, макар и рядко, да засегне някои от вътрешните органи с нарушаване на функцията им и редица симптоми. Ако възпалението на споменатите жлези се извява самостоятелно и не се съпровожда от някакво системно заболяване на съединителната тъкан, синдромът на Съогрен се нарича „първичен“ (около 50% от случаите). Ако сухотата в устата и очите представлява само част от пълната изява на някое от системните съединителнотъканни заболявания, синдромът на Съогрен се нарича „вторичен“ (около половината от случаите). Синдромът на Съогрен може да се изяви и на фона на инфекция от HCV.

Синдромът е наречен на името на шведския офталмолог Henrik S.C. Sjögren (1933), който го описва за първи път и го нарича „keratoconjunctivitis sicca“.

Етиология и патогенеза. Причината за възникване на синдрома на Съогрен е неизвестна. Предполага се, че на фона на генетична предразположеност, някакъв провокиращ фактор от околната среда отключва заболяването. Доказателства за генетичната предразположеност са по-голямата честота на болестта в някои семейства и честата комбинация на синдрома с други заболявания, за които също е доказана генетична предразположеност.

У болните от синдром на Съогрен се срещат по-често генетичните маркери HLA-DR2 и HLA-DR3, които може би обуславят прекомерна активност на имунната система. Все още остават неизвестни евентуалните фактори, които провокират аутоимунната атака. За това се обвиняват някои вируси и др.

Патогенеза: Позната е генетична предиспозиция към сухия синдром (SS), свързана с по-висока заболяемост при пациенти с позитивиране на HLA-B8 хаплотипа. Състоянието води до продукция на автоантитела (ANA), ревматоиден фактор, фодрин (a cytoskeletal protein), мускаринов рецепторен протеин M3 или SS-специфични антитела [(нпр., anti-RO (SS-A), anti-LA (SS-B)] и освобождаване на инфламаторни цитокини и фокална лимфоцитна инфилтрация на слъзната и слюнчената жлеза. Аденоидната тъкан претърпява дегенеративни изменения и се индуцира процесът на апоптоза, за което сочи повишеното ниво на матриксни металпротеинази (MMP) в такива жлезите. Това води до намалена слъзна и слюнчена продукция, намален отговор при нервна стимулация и ограничена рефлукторна секреция.

Честота. Синдромът на Съогрен е второто по-честота системно заболяване на съединителната тъкан след ревматоидния артрит (в САЩ, например, от заболяването страдат 0.1-3% от населението, което възлиза на 2 до 4 милиона души). Заболяването засяга представители на всички раси и етноси.

Около 90% от болните са жени, като заболяването се извява най-често между 45 и 50 годишна възраст, но може да засегне всички възрасти (т.е боледуват предимно жени в средна и напреднала възраст). В половината от случаите синдромът на Съогрен се наблюдава при пациенти, страдащи от други ревматични заболявания като ревматоиден артрит, системен лупус еритематозус, склеродермия и дерматомиозит (вторичен синдром на Съогрен).

Клиника. Оплакванията, които заболяването предизвиква са различно изразени при отделните болни. При някои от тях симптомите са леко изразени, докато при други могат да бъдат много тежки. Изразеността на симптомите може да се променя с времето (симптомите могат да се облекчат, утежнят или да изчезнат напълно за известен период от време). Невинаги сухите очи и уста означават синдром на Съогрен. Подобни оплаквания могат да се предизвикат от други заболявания, прием на някои лекарства, тревожност и закономерно настъпващи старчески промени.

Най-често симптомите на синдрома могат да се разделят на такива, произлизащи от засягане на екзокринните жлези в тялото и на такива, произлизащи от засягане на други органи:

1. Симптоми, произлизащи от засягане на жлезите - характерно е засягането на слюнчните и слъзни жлези, но възпалителния процес може да засегне потни, мастни, бронхиалните, панкреасните и влагалищните жлези. **Възпалението на слъзните**

жлези води до намалена продукция на слъзен секрет; сухотата в очите предизвиква дразнене, зачервяване на окото, усещане за чуждо тяло, събуждане със залепнали клепачи и може да доведе до инфекция и сериозно увреждане на роговицата на окото, замъглено виждане и т.н.



Възпалението на слюнчените жлези предизвиква намалено производство и отделяне на слюнка, което води до сухота в устата; липсата на слюнка предизвиква затруднение в дъвченето и преглъщането (особено на сухи храни), както и говора, предразполага към развитие на кариес (особено шиечен), заболявания на пародонта, поява на улцерации по езика и оралната мукоза (вътрешната страна на бузите и в ъглите на устните), както и подуване на паротидните жлези; болните често се будят през нощта за да отпият глътка вода.



Рядко настъпващото засягане на жлезите, разположени в лигавицата, която постила отвътре **дихателните пътища** (трахея и бронхи) предизвиква сухота в гърлото и трахеята, суха кашлица и чести инфекции на белите дробове (бронхити и пневмонии). Рядко настъпващото засягане на **жлезите на влагалището** води до сухота във влагалището и болка при полов акт (диспареуния).

2. **Симптоми произлизащи от засягане на други органи**, освен жлезите: възпаление на ставите с типични артритни оплаквания като болка, скованост, подуване и затопляне, феномен на Рейно с последователно побледняване, посиняване и зачервяване на пръстите на ръцете и краката при излагане на студ,



При някои пациенти се наблюдават оплаквания, свързани с възпаление на белите дробове като болка в гърдите при дълбоко вдишване, недостиг на въздух, кашлица с хрипове и отделяне на храчки. Често се наблюдават парене зад гръдната кост и трудности при преглъщане (резултат на връщане на кисело съдържимо от стомаха към хранопровода). силна болка в горната част на корема: дължи се на възпаление на задстомашната жлеза (панкреатит), тъй като е намалена и нейната слузна секреция.

3. **Общи симптоми:** наричат се така, тъй като не произлизат от засягане на конкретен орган или система в тялото: това лесна уморяемост или постоянна и необяснима умора, постоянно повишена температура, отслабване на тегло и др. Част от оплакванията могат да бъдат породени и от други заболявания и състояния, които често съпровождат протичането на синдрома на Съогрен: може да се наблюдава увеличение на лимфните възли, рядко може да се наблюдава увреждане на бъбреците, нервите и

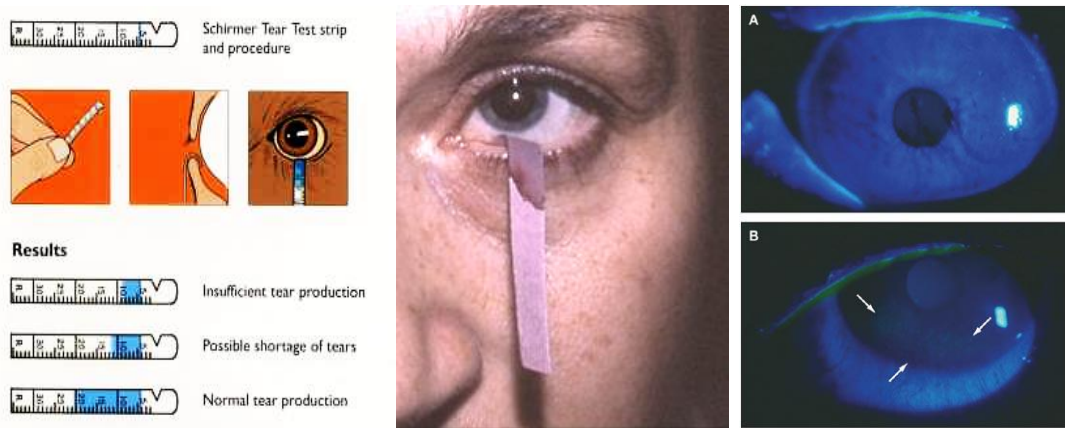
мускулите. Рядко, но много сериозно усложнение на болестта може да бъде развитието на васкулит (възпаление и запушване на артериалните кръвоносни съдове, хранещи даден участък от тялото), което води до тежко увреждане и некроза на кръвоснабдяваните от тях тъкани.

4. **Съпътстващи заболявания.** Често срещано заболяване, понякога съчетаващо се със синдрома на Съогрен е автоимунния тиреоидит на Хашимото, протичащ с белези както на увеличена така и на намалена функция на щитовидната жлеза. Малък процент от болните от синдрома на Съогрен развиват рак на лимфната тъкан (лимфом), като това обикновено става след дългогодишна давност на болестта. В случаите на вторичен синдром на Съогрен (около 50% от всички) налице са симптоми на основното системно съединителнотъканно заболяване, като това най-често това са ревматоиден артрит или системен лупус еритематозус.

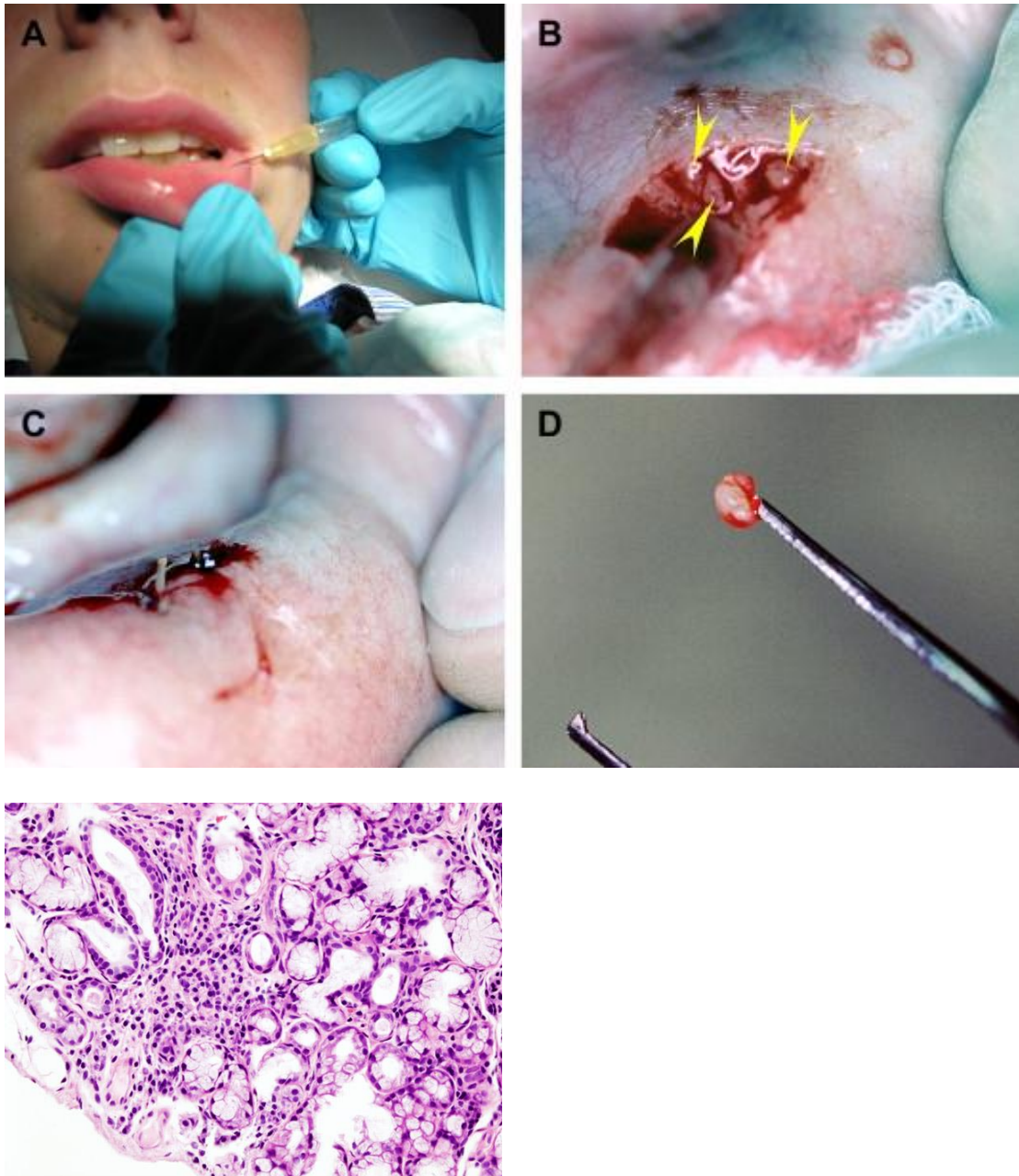
Диагноза. Поставянето на диагнозата "Синдром на Съогрен" е трудно, поради факта, че неговите симптоми възникват на фона на различни заболявания, с които се преплитат, както и поради различната изява на самото заболяване при отделните пациенти. Трудна задача е, също така, да се прецени дали става въпрос за първичен или вторичен (съпровождащ друго заболяване) синдром на Съогрен.

За потвърждаване на диагнозата и доказване на някакво съпровождащо заболяване се назначават редица изследвания. Засега не съществува изследване, което със 100%-на сигурност да докаже диагнозата. Най-показателните от тях са следните:

1. Тестове за доказване на намалена слъзна секреция и други очни увреждания: **Тест на Ширмер (Schirmer) за доказване на намалена слъзна секреция.** Той е положителен, ако за 5 минути се овлажнява по-малко от 5 mm от филтърната хартия, прегъната и закрепена за долния конюнктивален сак. Това е техника за изследване на основната слъзна секреция. При силно рефлекторно дразнене (от светлина или тест-лентичка) тестът може да се повтори след накапване на топикален анестетик в конюнктивалния сак. Тази модификация е позната като Schirmer II и се възприема като по-сигнификантна за определяне на основната сълзопродукция. Резултати под 4 mm сочат тежък сух синдром, който може да бъде изразен в различна степен в двете очи. При преглед на специален микроскоп и оцветяване на окото със специални багрила (in vivo) могат да се докажат увреждания на роговицата от прекомерното изсъхване.



2. Тестове за доказване на намалена слюнчена секреция - съществува функционален тест, който измерва количеството произведена слюнка за определен период от време; Може да се извърши сиалография - рентгеново изследване на околоушните слюнчни жлези с впръскване на контрастно вещество в тях или сцинтиграфия на слюнчни жлези - венозно инжектиране на радиоактивно вещество, което избирателно се натрупва и отделя от слюнчените жлези (този процес се наблюдава и регистрира от специална гама-камера, което показва намалено натрупване т.е. недостатъчна паренхимна функция).
3. Имунологични изследвания - при болните от синдрома на Съогрен в кръвта се откриват редица ненормални антитела и други имунологични феномени. В голям процент от болните е положителен ревматоидният фактор (може да се дължи на съпровождащ ревматоиден артрит, но често се среща и самостоятелно); положителни са резултатите за антинуклеарни антитела ANAs; типично за болестта е откриването на антитела, наречени SS-A и SS-B (има ги в кръвта на 50- 75% от болните; рядко се установяват и антитела, насочени срещу щитовидната жлеза и др.
4. Биопсия - това изследване доказва с най-голяма точност диагнозата; При синдрома на Съогрен най-често се взема биопсичен материал от вътрешността на долната устна (където се намират голям брой малки слюнчни жлези) или от паротидната слюнчна жлеза. При изследването се установява инфилтрация в жлезите на лимфоцити, което е характерно за болестта.



Диференциална диагноза: синдром на Микулич, възпалителни заболявания на слюнчените жлези, неоплазми

Лечение. Окончателно излекуване не съществува, тъй като е неизвестан причината за заболяването. Лечението е продължително и често изисква участието на няколко лекари-специалисти. Лечението има за цел да намали активността на автоимунния процес (често паралелно се лекува и друго системно автоимунно заболяване на съединителната тъкан, т.е. патогенетично лечение) и да облекчи симптомите на заболяването (симптоматично лечение). Лекуват се също така и придружаващите заболявания.

За потискане на автоимунния процес, намаляване на възпалението и предотвратяване възникването на увреждания в засегнатите органи се

използват противовъзпалителни лекарства (нестероидни противовъзпалителни средства) и по-мощните модифициращи болестта антиревматични медикаменти (синтетични антималярични лекарства, съдържащи злато препарати, кортикостероиди, потискащи имунитета лекарства, модулатори на биологичния отговор и др). Това лечение обикновено слабо повлиява оплакванията, свързани със сухота и се прилага при тежките форми на заболяването със засягане на ставите и вътрешните органи.

Нестероидните противовъзпалителни ефективно облекчават болката и отока във възпалените тъкани. Някои от тях са аспирин, дикофенак, пироксикам, нимезулид и др. Най-честите им странични ефекти са стомашен дискомфорт, образуване на стомашни язви и дори кървене. Кортикостероидите са мощно противовъзпалително средство и могат да се приемат през устата или като инжекционна форма. Те се прилагат по определени схеми, които се стремят да употребяват възможно най-ниски дози за най-кратък период от време, тъй като продължителното прилагане на високи дози крие риск от възникване на многобройни и сериозни странични ефекти, като напълняване, склонност към инфекции, изтъняване и чупливост на кожата, нарушение на въглехидратния баланс и развитие на захарен диабет, остеопороза и засягане на големите стави (тазобедрена и др.). Антималяричните лекарства (хидроксихлороквин), златните препарати и цитотоксичните лекарства (имуносупресори - азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин, метотрексат и др.) потискат активността на автоимунния процес и обикновено се прилагат при най-тежките форми на заболяването със засягане и на други органи освен слъзните и слюнчни жлези. Всички от тях крият риск от развитието на сериозни странични ефекти като увреждане на черния дроб, бъбреците или потискане на функцията на костния мозък, което налага периодичното извършване на някои изследвания.

Облекчаване на симптомите - това лечение включва използването на редица нелекарствени методи и медикаменти, прилагащи се локално или системно (най-често през устата) и избягване на лекарства, които обезводняват организма (диуретици, някои медикаменти за високо кръвно налягане, някои успокоителни и др.). За облекчаване на сухотата в очите - избягва се престояване в помещение със сух, задушен въздух, избягва се тютюнопушенето; прилагат се изкуствени сълзи (представяват капки, съществуват много варианти с различен вискозитет, което определя интервала на накапването им, съществуват много търговски наименования като Celluvisc, Murine, Refresh, Tears Naturale, Lacrisept и др.) и овлажняващи мехлеми за през нощта. Наскоро бяха въведени капки съдържащи циклоспорин, които на място атакуват автоимунното възпаление в слъзните жлези с добър ефект.

За облекчаване на симптомите в устната кухина трябва да се приемат голямо количество течности, да се спазва много добра устна хигиена; прилага се изкуствена слюнка и паста за зъби с флуор и без детергенти; стимулира се слюнчената секреция чрез дъвчене на дъвки без захар, устата се изплаква със специални разтвори (без алкохол) и др. Могат да се прилагат и лекарства (системно, през устата), които стимулират слюнчната секреция като пилокарпин и цевимелин под различни търговски наименования (тези лекарства не трябва да се прилагат при наличие на някои сърдечни заболявания, астма или глаукома). При сухота в устата добър локален ефект имат препаратите с високо съдържание на вит. Е. Към лечението се включва и навременно и правилно лекуване на честите инфекции (бактериални и гъбични) на устната кухина, зъбния кариес и заболяванията на пародонта.

За облекчаване сухотата и запушването на носа се използват спрейове, съдържащи соли, а не обичайните капки за нос, тъй като те изсушават лигавицата. За преодоляване сухотата на кожата се използват различни овлажняващи кремове. Паралелно се лекуват рядко придружаващите синдрома на Съогрен заболявания, като тиреоидит на Хашимото, лимфом и системните съединително-тъканни заболявания. В много от тези случаи се използват общи лечебни схеми.

Прогноза. Заболяването протича по различен начин при всеки пациент, но общо взето е доживотно състояние. При някои от болните симптомите са леко изразени и се компенсират напълно от лечението, докато при други се наблюдава вълнообразен ход на заболяването с периоди на тежка изява на оплакванията и периоди с напълно липсващи такива. Въпреки, че при болните от синдром на Съогрен съществува по-висок риск за развитие на лимфом, като цяло продължителността на живота е нормална.

Прогнозата се определя до голяма степен от съчетаващите се и придружаващи синдрома заболявания, включително системни ревматични заболявания.