

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЯ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Никитина Н.В.<sup>1</sup>, Александров А.В.<sup>1,2</sup>, Алехина И.Ю.<sup>3</sup>, Левкина М.В.<sup>2</sup>, Александрова Н.В.<sup>1</sup>, Емельянов Н.И.<sup>2</sup>, Парамонова О.В.<sup>2</sup>, Мозговая Е.Э.<sup>1</sup>, Александров В.А.<sup>1,2</sup>, Зборовская И.А.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, e-mail: imlab@mail.ru;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, e-mail: post@volgmed.ru;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, e-mail: postmaster@stgmu.ru

Цель исследования – определить частоту и выраженность структурного повреждения слюнных желез по данным ультразвукового исследования (УЗИ) у больных ревматоидным артритом (РА) с различным уровнем антител к SS-A и SS-B антигенам в сыворотке крови. Обследовано 68 человек с достоверным диагнозом РА (11,8% мужчин, 88,2% женщин). Всем пациентам было выполнено УЗИ с оценкой выраженности паренхиматозной неоднородности в околоушных и подчелюстных слюнных железах в баллах (от 0 до 4). Частота выявления анти-SS-A и анти-SS-B у пациентов с РА составила 10,3%. По данным УЗИ более выраженные проявления сиалоаденита определялись у серопозитивных по данным антителам больных РА: в группе позитивных по анти-SS-A(Ro) и анти-SS-B(La) пациентов с сиалоаденитом средний балл составил  $3,5 \pm 0,5$ ; по сравнению с группой серонегативных по анти-SS-A(Ro) и анти-SS-B(La) пациентов с сиалоаденитом –  $2,0 \pm 0,5$  ( $p=0,042$ ). Выявление данных антител у больных РА может иметь прогностическое значение как маркера тяжелого варианта сиалоаденита и может быть значимо в плане диагностики более серьезных клинических поражений при развитии вторичного синдрома Шегрена. УЗИ слюнных желез может служить полезным инструментом при выборе подгрупп пациентов с РА, которым требуется более детальное обследование и тщательное наблюдение.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, антитела, повреждения слюнных желез, ультразвуковое исследование.

## CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL DIAGNOSTICS OF DAMAGE OF SALIVARY GLAND IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Nikitina N.V.<sup>1</sup>, Aleksandrov A.V.<sup>1,2</sup>, Alekhina I.Y.<sup>3</sup>, Levkina M.V.<sup>2</sup>, Aleksandrova N.V.<sup>1</sup>, Emelianov N.I.<sup>2</sup>, Paramonova O.V.<sup>2</sup>, Mozgovaya E.E.<sup>1</sup>, Aleksandrov V.A.<sup>1,2</sup>, Zborovskaya I.A.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Science Institution Research Institute for clinical and experimental rheumatology named after A.B. Zborovskiy, Volgograd, e-mail: imlab@mail.ru;

<sup>2</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, e-mail: post@volgmed.ru;

<sup>3</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: postmaster@stgmu.ru

The purpose of the study is to determine the frequency and severity of structural damage of the salivary glands by ultrasound (US) in patients with rheumatoid arthritis (RA) with different levels of antibodies to SS-A and SS-B antigens in the blood serum. 68 people with a definite diagnosis of RA were investigated (11.8% of men, 88.2% of women). All patients underwent an ultrasound examination with an assessment of the severity of parenchymal heterogeneity in the parotid and submandibular salivary glands in points (from 0 to 4). The detection rate of anti-SS-A and anti-SS-B in patients with RA was 10.3%. According to the ultrasound, more clinical manifestations of sialoadenitis were determined in RA patient seropositive for these antibodies: in the group of patients positive for anti-SS-A (Ro) and anti-SS-B (La) sialoadenitis had an average score of  $3.5 \pm 0.5$ ; compared with the seronegative group of anti-SS-A (Ro) and anti-SS-B (La) patients with sialoadenitis -  $2.0 \pm 0.5$  ( $p = 0.042$ ). Identification of these antibodies in patients with RA may have prognostic significance as a marker of a severe variant of sialoadenitis and may be significant in diagnosing serious clinical lesions with the development of secondary Sjogren syndrome. Ultrasound of the salivary glands can be useful in selecting subgroups of patients with RA who require a more detailed examination and careful observation.

Keywords: rheumatoid arthritis, antibodies, salivary gland damage, ultrasound.

Основные симптомы ревматоидного артрита (РА), поражающего около 1% населения

мира, связаны, в первую очередь, с воспалением и деструктивными процессами в суставах, но часто приходится наблюдать и внесуставные проявления данного заболевания: миокардит, васкулит, фиброз легких, амилоидоз и другие, в том числе и поражение слюнных желез.

Поражение слюнных желез при РА встречается с частотой 15-30% и характеризуется развитием вторичного синдрома Шегрена (СШ) – хронического аутоиммунного заболевания, включающего лимфоцитарную инфильтрацию и резкое снижение секреторной функции в слезных и слюнных железах (не стимулированная секреция  $\leq 0,1$  мл / мин). Потеря секреции слюны ведет к развитию ксеростомии и другим осложнениям, которые в совокупности способны серьезно влиять на качество жизни пациентов.

Согласно Классификационным критериям первичного СШ (ACR/EULAR, 2016) для подтверждения диагноза наибольшее количество баллов (по 3) присвоено двум критериям: наличие в сыворотке крови аутоантител к компонентам SS-A(Ro) и SS-B(La) (группа антител к экстрагируемым ядерным антигенам, ENA) и наличие характерного очагового воспалительного инфильтрата в самой слюнной железе. Ультразвуковое исследование слюнных желез не представлено среди диагностических критериев, хотя многочисленные исследования показали, что данный метод может заменить сцинтиграфию, сиалографию и другие методы визуализации в диагностике СШ.

В большинстве случаев при СШ изначально поражаются подчелюстные и околоушные слюнные железы. Иногда наблюдается секреторный дефект, при котором на фоне низкого уровня воспалительных проявлений в слюнных железах наблюдается значительная потеря функции [1]. Наличие антител против Ro/SS-A является наиболее важным иммунологическим маркером сиалоаденитов [2], однако в ряде случаев клинически значимые проявления поражений слюнных желез сочетаются с отрицательными лабораторными признаками синдрома Шегрена [3]. Усилия по определению ранних проявлений синдрома Шегрена при РА осложнены тем фактом, что СШ является медленно прогрессирующим заболеванием, начальные стадии которого оказалось трудно идентифицировать как клиническими, так и лабораторными методами исследования.

Среди различных инструментальных методов, используемых для диагностики заболеваний слюнных желез (рентгенография, сиалография, компьютерная томография и др.), самым доступным, безопасным и наиболее информативным в плане дифференциальной диагностики патологического состояния слюнных желез является ультразвуковой метод. Его использование позволяет классифицировать экзогенность, однородность, дегенерацию, фиброз и кальцификацию железистой паренхимы.

Цель исследования: определить частоту и выраженность структурного повреждения слюнных желез по данным ультразвукового исследования у больных РА с различным уровнем

антител к SS-A и SS-B антигенам в сыворотке крови.

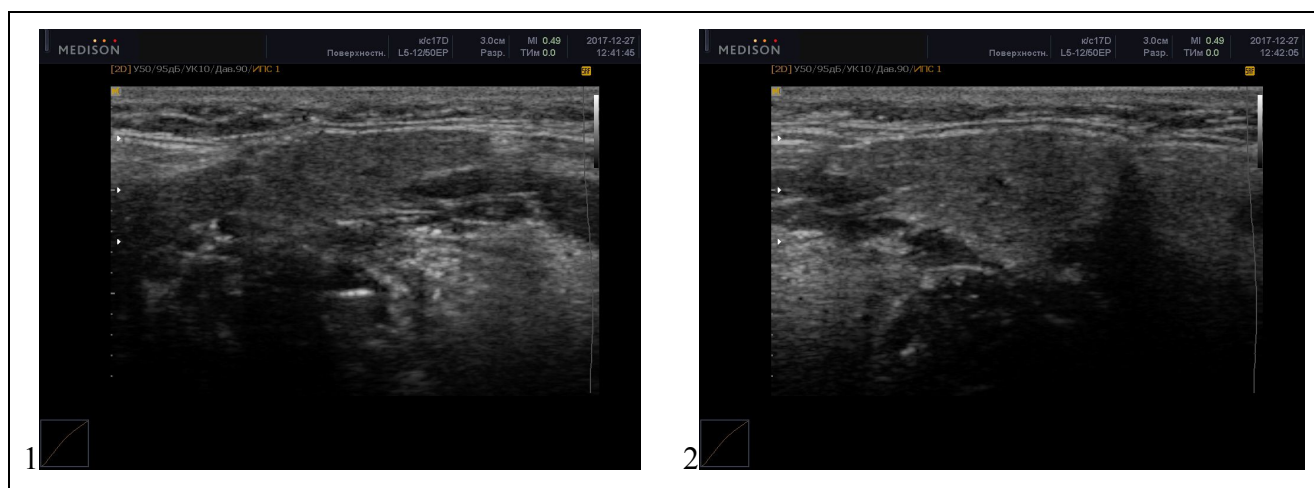
### Материал и методы исследования

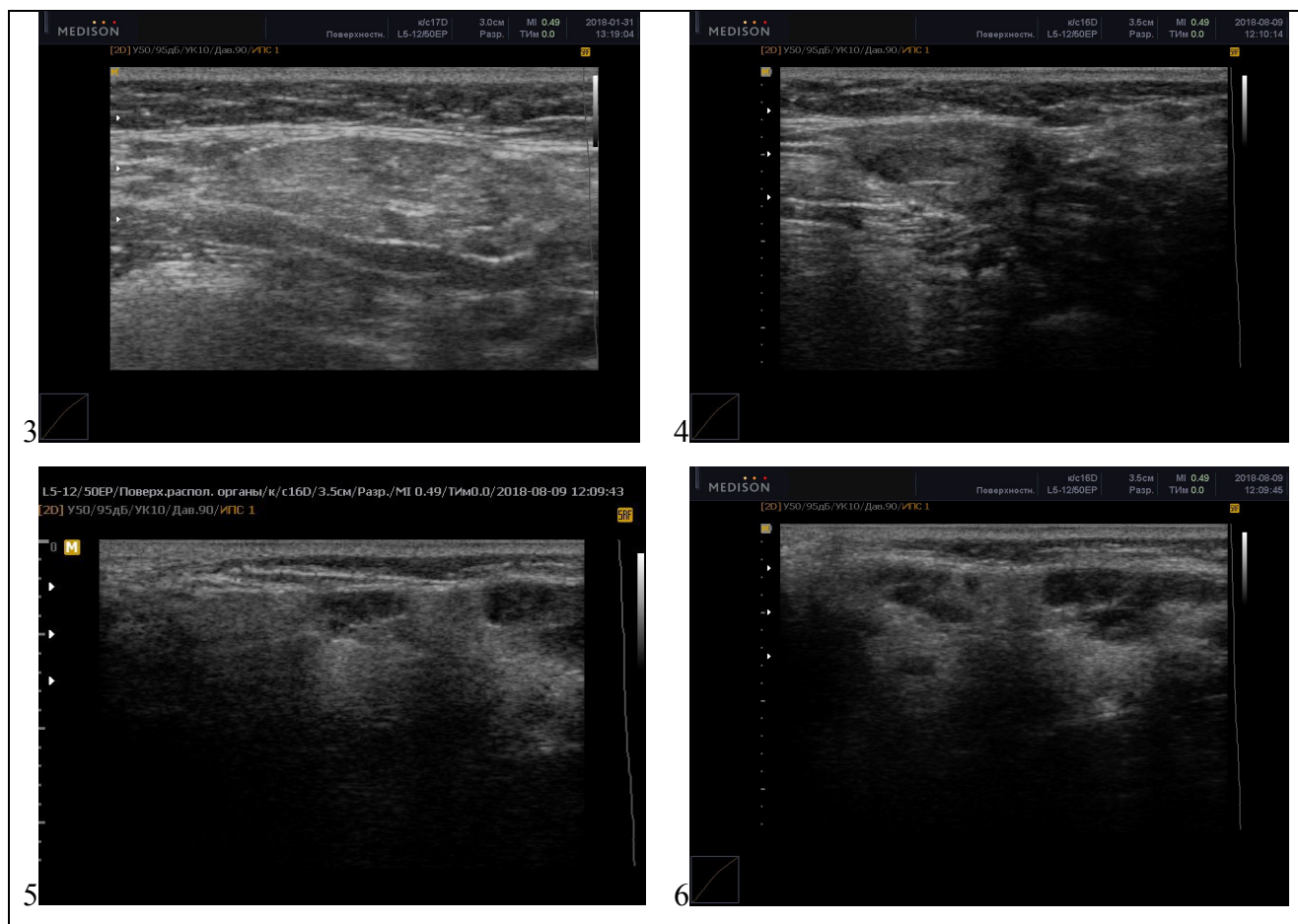
Под нашим наблюдением находилось 68 человек (11,8% мужчин, 88,2% женщин) с достоверным диагнозом РА (серопозитивны по РФ – 36,8%, по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду – 54,4%, с умеренной активностью заболевания – у 67,6%, без выраженных симптомов ксеростомии и ксерофтальмии). Средний возраст пациентов составил  $47,9 \pm 22,5$  года, длительность заболевания –  $84,7 \pm 62,8$  месяца.

В качестве скринингового метода использовали определение антинуклеарного фактора на клеточной линии HEp-2 (ANA-HEp2) в сыворотке крови больных РА (тест непрямой иммунофлуоресценции, «Anti-nuclear antibodies HEp-2», BioSystems, Испания) (нормальные показатели титра < 1:80). При положительном результате первоначального скрининга антинуклеарных антител (ANA) проводили более специфичные исследования методом иммуноблоттинга («ANA-9 иммуноблот» с детекцией антигенов: SS-A 52, SS-A 60, SS-B, RNP, Sm, центромера В, Jo-1, Scl-70, рибосомальный белок; ORGenTec Diagnostika, Германия) и иммуноферментным методом («Anti-SS-A (Ro52 and Ro60)», ORG 508, ORGenTec Diagnostika, Германия).

Всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) слюнных желез на аппарате Accuvix V10 (Samsung Medison, Южная Корея) с использованием датчика линейного сканирования с рабочей частотой 5–10 МГц. Исследования, согласно рекомендациям, проводили с использованием В-режима, а также цветового доплеровского и энергетического картирования [4].

При обнаружении ЭХО-признаков паренхиматозной неоднородности в околоушных и подчелюстных слюнных железах была использована балльная оценка [5]: от 0 (однородность) до 4 (грубая неоднородность) баллов (рисунок 1).





*Рис. 1. Сонограммы околоушных слюнных желез, В-режим*

Примечание: 1 – околоушная слюнная железа в норме; 2 – 0 баллов (однородность); 3 – 1 балл (околоушная слюнная железа с измененной структурой, с появлением единичных очагов инфильтрации); 4 – 2 балла (околоушная слюнная железа с измененной структурой, с сливными очагами инфильтрации, неоднородная); 5 – 3 балла (околоушная слюнная железа с измененной структурой, неоднородная с 2 очагами инфильтрации); 6 – 4 балла (грубая неоднородность; околоушная слюнная железа с измененной структурой, практически с полным отсутствием нормальной ткани околоушной железы, неоднородная, с множественными очагами инфильтрации).

Статистический анализ был проведен с использованием программы Statistica 10.0 для Windows и рекомендаций руководств по биостатистике [6]. При анализе количественных признаков проводилась проверка на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Выборочные характеристики для нормально распределённых величин отображались как среднее (M) и стандартное отклонение (SD); для величин, закон распределения которых был отличен от нормального, – как медиана и интерквартильный интервал (Me [P25:P75]).

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Частота выявления анти-SS-A и анти-SS-B у пациентов с РА составила 10,3% (изолированное определение анти-SS-A наблюдалось у 1 человека; изолированное определение анти-SS-B – у 1 человека; сочетанное определение анти-SS-A и анти-SS-B – у 5 человек) (таблица).

Серопозитивность больных РА по наличию антител к SS-A и SS-B антигенам

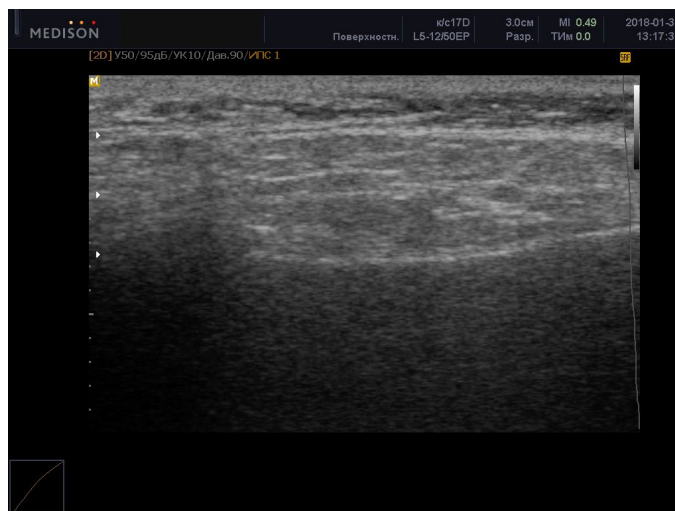
	Лабораторные методы диагностики				
	Тест непрямой иммунофлуоресценции на HEp-2 клетках, титр	Иммуноферментный метод «Anti-SS-A (Ro52 and Ro60)»	Метод иммуноблоттинга с детекцией антигенов		
			SS-A 52	SS-A 60	SS-B
Пациент 1	1:160	+	++	-	-
Пациент 2	1:160	+	+	++	++
Пациент 3	1:320	+	+++	++	+
Пациент 4	1:80	+	++	+	+
Пациент 5	1:160	-	-	-	++
Пациент 6	1:80	+	+	++	+
Пациент 7	1:320	+	++	+++	++

У 11 (16,2%) больных РА по данным УЗИ был выявлен сиалоаденит, причем 3 человека были серопозитивны по наличию анти-SS-A, 4 человека – по анти-SS-B, а у 4 человек данные антитела в сыворотке крови не определялись ни в одном из используемых методов (серонегативные по анти-SS-A и анти-SS-B).

Ранее в литературе было отмечено, что двойная серопозитивность по анти-SS-A(Ro) и анти-SS-B(La), наряду с ультразвуковыми изменениями при обследовании слюнных желез, являются независимыми прогностическими факторами структурного повреждения слюнных желез [7].

Ультразвуковое исследование является высокоинформативным методом оценки состояния и выявления патологических процессов больших слюнных желез [4]. Разработка балльной оценки ультразвуковых признаков в диагностике СШ прошла долгий путь от работ De Vita S. et al., 1992 г. (баллы 0–3; чувствительность 88,8% и специфичность 84,6%) и Носевар А. et al., 2005 г. (баллы 0–48; чувствительность 58,8% и специфичность 98,7%) до Cornec et al., 2013 г. (баллы 0–4; 62,8% чувствительности и 95,0% специфичности). Нами были исследованы подчелюстные и околоушные железы (с двух сторон) с оценкой результатов согласно рекомендациям [5] по четырехбалльной шкале: оценка 0 – норма; оценка 1 – небольшие гипоэхогенные области без эхогенных полос; оценка 2 – множественные гипоэхогенные области размером < 2 мм с эхогенными полосами; оценка 3 – множественные гипоэхогенные зоны размером от 2 до 6 мм с гиперэхогенными полосами; оценка 4 – множественные гипоэхогенные зоны размером > 6 мм или множественные кальцификаты с эхогенными полосами.

В нашем исследовании у больных РА с наличием в сыворотке крови антител к SS-A(Ro) и SS-B(La) антигенам по данным УЗИ определялись более выраженные проявления сиалоаденита (рисунок 2): в группе позитивных по анти-SS-A(Ro) и анти-SS-B(La) пациентов с сиалоаденитом средний балл (по УЗИ) составил  $3,5 \pm 0,5$ ; по сравнению с группой серонегативных по анти-SS-A(Ro) и анти-SS-B(La) пациентов с сиалоаденитом –  $2,0 \pm 0,5$  (различия достоверны,  $p=0,042$ ).



*Рис. 2. Ультразвуковая картина хронического сиалоаденита: околоушная слюнная железа с измененной структурой, с появлением тяжистости и элементов фиброза*

Примечание: ультразвуковая картина паренхимы слюной железы при хроническом сиалоадените характеризуется гипозоногенностью, неоднородностью (за счет точечных и линейных гиперэхогенных включений), неровностью контура. В период обострения слюнная железа увеличивается в размерах, но её эхогенность значительно снижается, что обусловлено отеком паренхимы и гиперплазией внутрижелезистой лимфоидной ткани. Гиперэхогенные включения появляются при замещении паренхимы фиброзной тканью. Вследствие выраженного фиброза на поздних стадиях железа уменьшается в размерах.

Полученные результаты согласуются с данными Niemelä R.K. и соавт. (2004) о сильной положительной корреляции между значениями ANA и анти-Ro/SSA и/или анти-La/SSB антител с ЭХО-признаками паренхимной гетерогенности слюнных желез при проведении УЗИ. Theander E. и Mandl T. (2014) также показали, что пациенты с более высоким баллом по шкале Cornes et al. (2013) имели более высокую частоту выявления аутоантител анти-Ro/SSA, анти-La/SSB и ANA, чем у пациентов с нормальными сонографическими показателями при обследовании слюнных желез.

Выявление данных антител в сыворотке крови больных РА может иметь прогностическое значение как маркера тяжелого варианта сиалоаденита и как маркера других возможных клинических проявлений (кератоконъюнктивит, оптическая невропатия, острый неврит зрительного нерва, прогрессирование хронической атрофии зрительного нерва, нейромиеелит) [8]. В то же время УЗИ критерии поражения слюнных желез являются ранним инструментом диагностики сиалоаденита, обладая доказанной положительной

прогностической ценностью в 85% и общей сопоставимостью между данными УЗИ и гистологией слюнных желез в 91% [9].

Таким образом, УЗИ слюнных желез может служить полезным инструментом при выборе подгрупп пациентов с РА, которым требуется более детальное обследование и тщательное наблюдение. Пациенты с ультразвуковыми признаками структурного повреждения слюнных желез должны подвергаться детальному иммунологическому обследованию (скрининг ANA и антител к SS-A и SS-B антигенам), поскольку они подвержены повышенному риску неблагоприятного прогноза [10]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить потенциальную роль ультразвуковой визуализации крупных слюнных желез как диагностического и прогностического инструмента внесуставных проявлений РА.

### **Заключение**

Наличие антител к SS-A(Ro) и SS-B(La) антигенам в сыворотке крови больных РА сочетается с поражением слюнных желез и может быть значимо в плане диагностики более серьезных клинических поражений при развитии синдрома Шегрена. Проведение ультразвукового исследования слюнных желез, как быстрого неинвазивного метода диагностики, показано не только серопозитивным по анти-SS-A(Ro) и анти-SS-B(La) пациентам, но и больным РА без данных антител при постановке диагноза синдрома Шегрена, что позволит снизить потребность в проведении биопсии слюнных желез.

### **Список литературы**

1. Ambudkar I.S. Calcium signalling in salivary gland physiology and dysfunction. *J. Physiol.* 2016. Vol. 594 (11). P. 2813-2824. DOI:10.1113/JP271143.
2. Maślińska M., Mańczak M., Wojciechowska B., Kwiatkowska B. The prevalence of ANA antibodies, anticentromere antibodies, and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with primary Sjögren's syndrome compared to patients with dryness symptoms without primary Sjögren's syndrome confirmation. *Reumatologia.* 2017. Vol. 55 (3). P. 113-119. DOI: 10.5114/reum.2017.68909.
3. Danda D., Sharma R., Truong D. Anti-La positive, anti-Ro negative subset of primary Sjögren's syndrome: anti-La is a reality but is the disease? *Clin. Exp. Rheumatol.* 2017. Vol. 35 (3). P. 438-444.
4. Смысленова М.В. Методика ультразвукового исследования больших слюнных желез (лекция) // *Радиология – Практика.* 2013. № 2. С.61-69.
5. Cornec D., Jousse-Joulin S., Pers J.O., Marhadour T., Cochener B., Boisramé-Gastrin S., Nowak E., Youinou P., Saraux A., Devauchelle-Pensec V. Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjogren's syndrome: toward new diagnostic criteria? *Arthritis*

Rheum. 2013. Vol. 65. P. 216-225. DOI: 10.1002/art.37698.

6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с.

7. Lee K.A., Lee S.H., Kim H.R. Diagnostic and predictive evaluation using salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome. Clin. Exp. Rheumatol. 2018. 36 Suppl. Vol. 112 (3). P. 165-172.

8. Bak E., Yang H.K., Hwang J.M. Optic Neuropathy Associated with Primary Sjögren's Syndrome: A Case Series. Optom. Vis. Sci. 2017. Vol. 94 (4). P. 519-526. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001054.

9. Astorri E., Sutcliffe N., Richards P.S. Ultrasound of the salivary glands is a strong predictor of labial gland biopsy histopathology in patients with sicca symptoms. J. Oral. Pathol. Med. 2016. Vol. 45 (6). P. 450-454. DOI: 10.1111/jop.12387.

10. Fidelix T., Czapkowski A., Azjen S., Andriolo A., Trevisani VFM. Salivary gland ultrasonography as a predictor of clinical activity in Sjögren's syndrome. PLoS One. 2017. Vol. 12 (8). e0182287. DOI:10.1371/journal.pone.0182287.