

Первичные онкогематологические заболевания, дебютирующие с поражения больших слюнных желез в ревматологической практике

Васильев В.И.¹, Гайдук И.В.², Пальшина С.Г.¹, Городецкий В.Р.¹, Сокол Е.В.¹, Родионова Е.Б.¹, Бурцева М.В.¹, Шорникова Н.С.¹, Пробатова Н.А.³, Кокосадзе Н.В.³, Павловская А.И.³, Купрышина Н.А.³, Сафонова Т.Н.⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²127473, Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1; ³115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

⁴119021, Москва, ул. Россолимо, 11А,Б

Цель исследования — установить основные типы лимфом, дебютирующие с поражения больших слюнных желез (БСЖ), с которыми приходится сталкиваться в ревматологической практике и оценить эффективность малоинвазивных инцизионных биопсий БСЖ/слезных желез в диагностике различных заболеваний, протекающих с поражением околоушных, поднижнечелюстных, подъязычных и слезных желез.

Пациенты и методы. С 2004 по 2017 г. в НИИР им. В.А. Насоновой обследовано 339 пациентов (291 женщина и 48 мужчин) в возрасте от 18 до 78 лет (медиана возраста 55 лет) с поражением БСЖ. Для верификации диагноза проводилась малоинвазивная инцизионная биопсия околоушных, поднижнечелюстных слюнных (ПНЧСЖ) и слезных желез.

Результаты и обсуждение. Различные варианты онкогематологических заболеваний с поражением БСЖ диагностированы у 187 (55%) пациентов, неопухольевые заболевания — у 152 (45%). Первичные опухолевые заболевания, дебютировавшие с поражения БСЖ, выявлены у 52 (15,3%) больных. В 32 (61,5%) случаях диагностированы злокачественные онкогематологические заболевания и в 20 (38,5%) — различные стоматологические доброкачественные опухолевые и инфекционные заболевания с вовлечением БСЖ. Превалирующими типами онкогематологических поражений БСЖ были неходжкинские лимфомы (НХЛ), индолентные MALT-лимфомы — у 12 (23%) пациентов и фолликулярные лимфомы (ФЛ) — у 6 (11,5%), а также AL-амилоидоз с поражением ПНЧСЖ — у 9 (17,3%). Для морфологической верификации диагноза проводилась малоинвазивная инцизионная биопсия слюнных/слезных желез, во всех случаях она являлась информативной для полноценного патоморфологического исследования и верификации диагноза.

Выводы. Малоинвазивная диагностическая биопсия БСЖ/слезных желез должна активно использоваться в стоматологических, ревматологических и онкогематологических стационарах для верификации нозологических диагнозов при поражениях БСЖ и слезных желез. Достаточное количество тканей, полученных с помощью этих методик, позволяет отказаться от тяжелых хирургических вмешательств (частичная и полная паротидэктомия, удаление ПНЧСЖ и орбитотомия), используемых в настоящее время в диагностических целях в стационарах различного профиля.

Ключевые слова: MALT-лимфома; IgG4-связанное заболевание; неходжкинские лимфомы; фолликулярная лимфома; AL-амилоидоз; околоушные слюнные железы; поднижнечелюстные слюнные железы; малоинвазивная инцизионная биопсия слюнных/слезных желез; болезнь Шёгрена; синдром Шёгрена.

Контакты: Наталья Сергеевна Шорникова; nsshornikova@gmail.com

Для ссылки: Васильев ВИ, Гайдук ИВ, Пальшина СГ и др. Первичные онкогематологические заболевания, дебютирующие с поражения больших слюнных желез в ревматологической практике. Современная ревматология. 2019;13(1):44–51.

Primary hematologic malignancies with the onset of involvement of the major salivary glands in rheumatologic practice
Vasilyev V.I.¹, Gaiduk I.V.², Palshina S.G.¹, Gorodetsky V.R.¹, Sokol E.V.¹, Rodionova E.B.¹, Burtseva M.V.¹, Shornikova N.S.¹,
Probatova N.A.³, Kokosadze N.V.³, Pavlovskaya A.I.³, Kupryshina N.A.³, Safonova T.N.⁴

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473; ³23, Kashirskoe Shosse, Moscow 115478;

⁴11A, B, Rossolimo St., Moscow 119021

Objective: to identify the main types of lymphoma with the onset of involvement of the major salivary glands (MSGs), which are encountered in rheumatologic practice, and to evaluate the efficiency of minimally invasive incisional biopsies of the MSGs/lacrimal glands in the diagnosis of different diseases affecting the parotid, submandibular, sublingual, and lacrimal glands.

Patients and methods. A total of 339 patients (291 women and 48 men) aged 18 to 78 years (median age, 55 years) with MSG involvement were examined at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 2004 to 2017. Minimally invasive incisional biopsies of the parotid, submandibular salivary (SMSG), and lacrimal glands were carried out to verify the diagnosis.

Results and discussion. Different variants of hematological malignancies with MSG involvement were diagnosed in 187 (55%) patients; non-neoplastic diseases were in 152 (45%) patients. Primary tumors with the onset of MSG involvement were detected in 52 (15.3%) patients. Hematologic malignancies were diagnosed in 32 (61.5%) cases and 20 (38.5%) patients had various benign neoplastic or infectious diseases with MSG involvement. The prevailing hematologic malignancies with MSG involvement were non-Hodgkin lymphomas (NHL), indolent MALT-lymphomas in 12 (23%) patients, follicular lymphomas in 6 (11.5%), and AL-amyloidosis affecting the SMSG in 9 (17.3%). The diagnosis was morphologically verified using minimally invasive incisional biopsy of the salivary/lacrimal glands; in all cases, the biopsy was informative for full morphopathological examination and diagnosis verification.

Conclusion. Minimally invasive incisional biopsy of the MSG/lacrimal glands should be actively used in dentistry, rheumatology and blood oncology hospitals for verification of nosological diagnoses when the MSG and lacrimal glands are involved. A sufficient number of tissues obtained using these techniques allows one to abandon severe surgical interventions (partial and complete parotidectomy, SMSG removal, and orbitotomy) currently used for diagnostic purposes in various types of hospitals.

Keywords: MALT-lymphoma; IgG4-related disease; non-Hodgkin lymphomas; follicular lymphoma; AL-amyloidosis; parotid glands; submandibular salivary glands; minimally invasive incisional biopsy of salivary/lacrimal glands, Sjögren's disease, Sjögren's syndrome.

Contact: Natalia Sergeevna Shornikova; nsshornikova@gmail.com

For reference: Vasilyev VI, Gaiduk IV, Palshina SG, et al. Primary hematologic malignancies with the onset of involvement of the major salivary glands in rheumatologic practice. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):44–51.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-44-51

В ревматологической, стоматологической, офтальмологической и онкогематологической практике существуют различные заболевания, дебютирующие с поражения слюнных (СЖ) и слезных желез. Клинически они имеют сходные проявления в виде опухолеподобных образований в области головы и шеи и сопровождаются в некоторых случаях симптомами нарушения функции СЖ и/или слезных желез. Для морфологической верификации диагноза используются различные методы биопсии пораженных органов: пункционные, эндоскопические, эксцизионные, в том числе субтотальная/тотальная паротидэктомия, удаление поднижнечелюстных (ПНЧСЖ), подъязычных СЖ и орбитотомия [1, 2]. Для полноценной дифференциальной диагностики лимфоэпителиальных поражений (ЛЭП), индолентных лимфом MALT-типа (из лимфоидной ткани слизистых оболочек), фолликулярных лимфом (ФЛ), гистиоцитозов, болезни Кастлемана, сиалозов и других состояний, нередко протекающих с поражением больших слюнных (БСЖ), слезных желез, пункционная биопсия малоинформативна [1–3], а используемые «большие» хирургические вмешательства позволяют четко верифицировать диагноз, но приводят к значительному числу осложнений [4]. В НИИР им. В.А. Насоновой больных с опухолевидным поражением БСЖ и области орбит наиболее часто направляют с диагнозами: болезнь или синдром Шёгрена (БШ/СШ), аутоиммунный сиалоаденит, IgG4-связанное заболевание (IgG4-СЗ), саркоидоз без гистологической верификации диагноза или с рецидивом роста образования после субтотальной/тотальной резекции СЖ или орбитотомии, а также при сомнениях в диагнозе для исключения ревматического заболевания (РЗ). Нередко после тщательного обследования, требующего в отдельных случаях повторной биопсии, у больных диагностируют различные варианты первичных лимфом или различные доброкачественные поражения СЖ/слезных желез при отсутствии РЗ. Все это послужило поводом для разработки совместно с хирургами-стоматологами МГМСУ им. А.И. Евдокимова различных модифицированных вариантов малоинвазивной

биопсии БСЖ и области орбит для минимизации применения «больших» травматичных хирургических вмешательств в диагностических целях [5, 6].

Цель настоящей работы – анализ случаев первичных онкогематологических заболеваний, которые дебютируют с поражения БСЖ. Некоторые из них протекают и с одновременным поражением орбит.

Пациенты и методы. С 2004 по 2017 г. в отделении интенсивных методов терапии НИИР им. В.А. Насоновой было обследовано 339 пациентов (291 женщина и 48 мужчин) с поражением БСЖ с различными предполагаемыми ревматическими, онкогематологическими, гранулематозными, хроническими гепатобилиарными и другими заболеваниями (табл. 1). С помощью методов малоинвазивной инцизионной биопсии у 187 (55%) пациентов были диагностированы онкогематологические/злокачественные поражения СЖ и у 152 (45%) – различные неопухолевые поражения. Поражения слюнных и слезных желез при нейроэндокринных заболеваниях обычно не требовали гистологической верификации диагноза. В настоящее исследование после исключения РЗ вошли 52 пациента (40 женщин, 12 мужчин) в возрасте от 20 до 78 лет (медиана 54,9 года), имевшие дебют заболевания с поражения БСЖ. Больные с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) при РЗ (n=158), сиалоаденитами при РЗ, IgG4-СЗ, нейроэндокринными поражениями СЖ и гранулематозными заболеваниями (n=129) представлены в табл. 1, но не анализировались в данном исследовании.

У 32 (61,5%) из 52 больных выявлены первичные онкогематологические заболевания, у 20 (38,5%) опухолеподобные поражения БСЖ были связаны с различными более доброкачественными стоматологическими, гематологическими и инфекционными состояниями, но требовали исключения аутоиммунных и злокачественных онкогематологических заболеваний (см. табл. 1). Обязательным условием включения больных в исследование было морфологическое, иммуноморфологическое, рентгенорадиологическое (компьютерная, КТ, и магнитно-резонансная, МРТ, томография, в некоторых случаях позитронно-эмиссионная

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

томография) и лабораторное подтверждение нозологического диагноза в соответствии с международными критериями диагностики [1, 2, 7, 8] и исключение РЗ. В 46 случаях для гистологической верификации диагноза была выполнена малоинвазивная биопсия: 12 исследований ПНЧСЖ, 33 – околоушной слюнной железы (ОУСЖ) и 2 – орбит. У 6 больных проведены «большие» хирургические вмешательства до поступления в стационар НИИР им. В.А. Насоновой. У 2 пациентов имелось РЗ: БШ + МАЛТ-лимфома с сопутствующей множественной плеоморфной аденомой СЖ, системная красная волчанка (СКВ) + плоскоклеточный рак ОУСЖ, однако они включены в данное исследование в связи с отсутствием четкой патогенетической связи заболевания СЖ с аутоиммунными заболеваниями.

Всем больным проведено полное стоматологическое (осмотр стоматолога, капсульная сиалометрия, сиалография БСЖ с водорастворимым контрастным веществом, УЗИ СЖ и периферических лимфатических узлов, биопсия малых слюнных желез, МСЖ, и нижней губы) и офтальмологическое (осмотр офтальмолога, тест Ширмера, проба Норна, окраска роговицы флюоресцеином, лиссаминовым зеленым, УЗИ орбит) обследование. Лабораторное обследование включало: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с электрофорезом белков сыворотки, иммунологические методы исследования (по показаниям) с определением уровней ревматоидного фактора, вчСРБ, IgG, IgA, IgM и IgG4 (нефелометрическим методом на аппарате BNProSPEC). Исследование уровней С3/С4-фракций комплемента, антинуклеарных антител, анти-Ro/La-антител, ANCA выполнялось методом ELISA (ORGENTEC, Германия). Пациентам с подозрением на лимфомы и AL-амилоидоз проводилось иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи, на свежем материале биоптатов выполнялось определение В-клеточной клональности по реаранжировке генов тяжелой цепи Ig и Т-клеточной клональности по реаранжировке генов Т-клеточного рецептора (TCR; на базе лаборатории гуморальной иммунологии и молекулярной биохимии ФГБУ НМИЦ гематологии). Морфологическое и иммуноморфологическое исследование биоптатов выполнялось на базе лаборатории иммунологии и морфологии ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина иммунопероксидазным методом со стандартными панелями антител к CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD23, CD30, CD37, CD38, CD45, CD68, анти-МНС II класса, легким цепям Ig и белку bcl-2. Для диагностики IgG4-С3 использовали окра-

Таблица 1. *Диагнозы, установленные пациентам в НИИР им. В.А. Насоновой в 2004–2017 гг. по результатам малоинвазивной инцизионной биопсии БСЖ (n=339; 291 женщина, 48 мужчин)*

Диагноз	n (%)
Онкогематологические/злокачественные заболевания	187 (55)
<i>Лимфомы при ревматологических и хронических гепатобилиарных заболеваниях</i>	155
МАЛТ-лимфомы при БШ	124 (36,5)
DMALT-лимфомы	10 (2,9)
МАЛТ-лимфомы + РА + БШ	6 (1,7)
МАЛТ-лимфомы + ССД + БШ	7 (2)
МАЛТ-лимфомы + хронические гепатобилиарные заболевания	4 (1,2)
Трансформированные диффузные В-крупноклеточные лимфомы	4 (1,2)
<i>Первичные неходжкинские лимфомы (НХЛ)</i>	30 (8,8)
AL-амилоидоз	9 (2,6)
МАЛТ-лимфомы	8 (2,3)
DMALT-лимфомы	4 (1,2)
ФЛ	6 (1,8)
Диффузная В-крупноклеточная лимфома	1 (0,3)
Лимфома зоны мантис	1 (0,3)
Т-лимфобластный лейкоз	1 (0,3)
<i>Другие редкие онкогематологические/злокачественные заболевания</i>	2 (0,6)
Лимфома Ходжкина	1 (0,3)
Плоскоклеточный рак ОУСЖ	1 (0,3)
Неопухольные поражения БСЖ	152 (45)
<i>Аутоиммунные сиалоадениты при БШ/СШ</i>	65 (19,2)
<i>Гранулематозные заболевания</i>	42 (12,4)
Саркоидоз	41 (12,1)
Гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)	1 (0,3)
<i>Нейроэндокринные заболевания</i>	
(СД, гипоменструальный синдром, булемия)	33 (9,9)*
<i>Редкие заболевания</i>	12 (3,5)
Липоматоз при циррозе печени	2 (0,6)
Сиалоз после лечения радиоактивным йодом	1 (0,3)
Болезнь Маделунга	2 (0,6)
Мастоцитоз	1 (0,3)
Онкоцитомы	1 (0,3)
Сфенодектома	1 (0,3)
Кистозные поражения при ВИЧ-инфекции	2 (0,6)
Плеоморфная аденома**	2 (0,6)

Примечание. РА – ревматоидный артрит; ССД – системная склеродермия; СД – сахарный диабет; * – редко требовалось проведение биопсии для верификации диагноза; ** – плеоморфная аденома – доброкачественная опухоль, наиболее часто встречающаяся в стоматологических стационарах.

ску с антителами к CD20, CD138, IgG, IgG4; для идентификации отложения амилоида в ткани – окраску Конго красным. Совокупность клинических, морфологических, иммунофенотипических и цитогенетических характеристик лимфом оценивали на основании классификации ВОЗ [6]. Стадии лимфом представлены на основании классификационной системы Ann Arbor [8].

Результаты. Поражение БСЖ чаще встречалось у лиц женского пола (соотношение женщины : мужчины – 3,3:1). Наиболее часто диагностировались НХЛ (n=30) и крайне редко – лимфогранулематоз лимфатических узлов левой ОУСЖ (n=1) и первичный плоскоклеточный рак левой ОУСЖ (n=1) с метастазированием в регионарный лимфатический узел (см. табл. 1). Наиболее часто в патологический процесс вовлекались ОУСЖ – у 36 (69%) пациентов и ПНЧСЖ – у 23 (44%), реже наблюдалось поражение подъязычных СЖ – у 7 (13%) и МСЖ нижней губы – у 5 (9,5%). В 9 (17%) случаях одновременно с поражением БСЖ была вовлечена область орбит. Наиболее часто при поражении



Рис. 1. Пациент с лимфомой зоны мантии



Рис. 2. Пациент с Т-клеточной лимфобластной лейкемией

тие аденолимфомы. Офтальмолог отметил уплотнение века левого глаза, асимметрию глазной щели, легкое смещение глазного яблока вниз к носу. При КТ орбит определялось мягкотканное образование вокруг и позади глазного яблока слева, неправильной формы, размером 47×17 мм, справа — 29×8 мм, плотностью 50–70 ед., со смещением глазных яблок вперед. Больной с диагнозом «болезнь Миклулича» наблюдался по месту жительства и получал гормональную терапию. В связи с постепенным увеличением объемных образований и отсутствием четко верифицированного диагноза в июне 2004 г. пациент был госпитализирован в НИИР им. В.А. Насоновой для обследования.

При поступлении (рис. 1) наблюдалась асимметрия лица за счет увеличения ОУСЖ, ПНЧСЖ, лимфатических узлов

БСЖ выявлялись индолентные лимфомы — у 18 (56,5%) пациентов: MALT-лимфомы (у 8), диффузные MALT-лимфомы (DMALT; у 4) и ФЛ (у 6). MALT-лимфомы СЖ были I–II стадии по шкале AnArbog, тогда как DMALT соответствовали IV стадии по шкале AnArbog. Второй по частоте онкогематологической патологией, вовлекающей в процесс БСЖ, был первичный AL-амилоидоз (9 случаев, 28%) с поражением ПНЧСЖ и развитием макроглобулинии как самостоятельного заболевания (5) или в комбинации с множественной миеломой (4). Другими нозологиями были: В-крупноклеточная лимфома (В-ККЛ), лимфогранулематоз с поражением ОУСЖ, Т-клеточный лимфобластный лейкоз, лимфома зоны мантии и плоскоклеточный рак СЖ (5 больных, 15,5%). Следует отметить, что если MALT-лимфомы, DMALT-лимфомы, В-ККЛ, ФЛ, лимфома Ходжкина относят к гематологическим опухолям, поражающим БСЖ [1, 2, 4, 7–9], то возможность поражения СЖ при Т-клеточном лимфобластном лейкозе и лимфоме зоны мантии не рассматривается в гистологических типах поражений, встречающихся в СЖ [10], и в обзорных статьях, посвященных этим гематологическим опухолям [11, 12]. Имеются лишь единичные сообщения о возможности дебюта этих заболеваний с поражения БСЖ [13, 14]. На первичный плоскоклеточный рак ОУСЖ приходится менее 1% опухолей СЖ, при этом требуется обязательное исключение поражения почек и легких с метастазированием в СЖ [8, 15]. Мы считаем необходимым познакомить врачей различных специальностей с этими редкими поражениями БСЖ и приводим несколько клинических наблюдений.

Наблюдение 1. Больной Л., 51 года, в июле 2003 г. обследовался в онкогематологическом диспансере по месту жительства в связи с увеличением ОУСЖ и отеком левой орбиты. При УЗИ выявлены увеличение ОУСЖ/ПНЧСЖ, их диффузно неоднородная структура за счет уплотнения стенок протоков с их расширением до 0,3–0,4 см; очаговых нарушений и конкрементов не обнаружено. Выявлены увеличенные подбородочные, передние, заднешейные лимфатические узлы, неоднородные гипохогенные с плотными контурами, и конгломераты лимфатических узлов в поднижнечелюстной области размером 1,4–2,0 см. По данным пункционной биопсии ОУСЖ заподозрено разви-

тие экзофтальма с сужением глазной щели за счет инфильтрации тканей орбиты. В ротовой полости выявлены плотные конгломераты МСЖ, функциональные нарушения СЖ отсутствовали (сиалометрия 6,5 мл). В клиническом анализе крови отмечалась незначительная лейкопения до 3,4 тыс., при биохимических и иммунологических исследованиях отклонений от нормы не обнаружено. При сиалографии выявлен интерстициальный сиалоаденит. По данным биопсии МСЖ — лимфоэпителиальный сиалоаденит, подозрение на лимфому. При КТ органов грудной клетки наблюдалось увеличение внутригрудных лимфатических узлов. Для морфологической верификации диагноза выполнена биопсия ОУСЖ и внутрижелудочного лимфатического узла: определялся диффузный инфильтрат из небольших мноморфных лимфоидных клеток, в основном с неправильной формой ядер, единичные дендритные клетки. Аналогичные изменения имелись во внутрижелудочном лимфатическом узле. В-клеточная клональность по реаранжировке генов тяжелых цепей Ig в ткани железы была положительной. По данным морфологического исследования заподозрена периферическая мелкоклеточная В-клеточная лимфома, скорее всего, лимфома из клеток зоны мантии. Диагноз подтвержден при иммуногистохимическом исследовании: в биоптате ОУЖ опухолевые лимфоидные клетки экспрессируют поверхностные IgM/IgD с рестрикцией λ-цепей, BCL2+, CD5+, CD43+, MUM1+, ядерный *su1in* D1+ и негативны по CD10-, CD23-, BCL6-. Прлиферативная активность Ki-67 составляла более 25%. Диагностирована лимфома зоны мантии с поражением периферических, внутригрудных лимфатических узлов, ОУСЖ, ПНЧСЖ, МСЖ и тканей орбит.

Наблюдение 2. Больной Ш., 49 лет, направлен в НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом БШ в связи с увеличением ОУСЖ, ПНЧСЖ и поражением области левой орбиты (рис. 2). При осмотре пальпировались значительно увеличенные, плотной консистенции, ОУСЖ и ПНЧСЖ, увеличение всех групп шейных лимфатических узлов (до 2,7×1,9 см, плотные безболезненные), гепатомегалия. Отмечалось незначительное уменьшение глазной щели слева вследствие инфильтрации с геморрагиями в верхнем и нижнем веках. В общем анализе крови: снижение уровня гемоглобина до 12,5 г/дл, тромбоцитов до 36 тыс./мкл, повышение уровня лейкоцитов до 12,3 тыс./мкл и ус-

корение СОЭ до 29 мм/ч. В биохимическом анализе крови: повышение уровня общего билирубина до 35,5 мкмоль/л, γ -глутамилтранспептидазы 151 Ед/л, лактатдегидрогеназы до 1123 Ед/л, мочевой кислоты до 1244 мкмоль/л и СРБ до 73,3 мг/л. При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови и суточной мочи патологических изменений не отмечено. Выполнена мультиспиральная КТ головного мозга, орбит, органов шеи, грудной клетки, брюшной полости и малого таза: выявлены множественные увеличенные от 1,2 до 3,6 см лимфатические узлы шеи, над- и подключичных, подмышечных областей, корней легких, средостения и забрюшинного пространства, в передневерхнем средостении визуализировался конгломерат увеличенных лимфатических узлов 9,1×5,9 см, в правой плевральной области — следы жидкости, признаки пансинусита с незначительным утолщением слизистой верхнечелюстных пазух, клеток решетчатого лабиринта, лобной и основной пазухи. По данным УЗИ СЖ уплотнены и увеличены: правая ПНЧСЖ — до 3,9×3,4 см, левая — до 4,5×3,6 см; правая ОУСЖ — до 7,6×3,7 см, левая — до 7,5×3,7 см; слезные железы также увеличены: правая — до 2,6×0,8 см, левая — до 2,6×0,8 см; гепатомегалия и небольшое увеличение селезенки (до 9,3×11,5×12,8 см). Выполнены биопсии ОУСЖ и слезной железы. ОУСЖ — в окружающей фиброзно-жировой ткани видно разрастание лимфомы из небольших клеток с ядрами неправильных очертаний, узким ободком плохо контурируемой цитоплазмы. В опухолевом инфильтрате — дискретно лежащие макрофаги с апоптотическими тельцами в цитоплазме, много митозов, ЛЭП отсутствует. В слезной железе выявлен инфильтрат аналогичного состава. Иммуногистохимическое исследование: опухолевые клетки экспрессируют CD3, CD5, CD43, BCL2, CD99, CD10, TdT. Маркер пролиферативной активности Ki67 экспрессируют 90–95% опухолевых клеток. Заключение: Т-лимфобластная (из клеток-предшественников) лимфома/лейкемия. Миелограмма: пунктат гиперклеточный, представлен преимущественно лимфоцитами (99,6%), отмечаются единичные крупные формы. При оценке состава миелограммы и отпечатков трепаната — идентичные изменения. В трепанобиоптате — диффузный инфильтрат из мелких лимфоидных клеток, что соответствует поражению костного мозга при периферической лимфоме. Таким образом, у пациента был отвергнут диагноз БШ и диагностирован Т-лимфобластный лейкоз с поражением периферических лимфатических узлов, корней легких, средостения, подвздошных и паховых лимфатических узлов, селезенки, костного мозга, ОУСЖ и слезных желез.

Наблюдение 3. Больная Т. с 35 лет наблюдалась в НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом системной красной волчанки (СКВ) острого течения с поражением слизистой оболочки полости рта, кожи, суставов, почек и трофическими нарушениями в сочетании с СШ, постоянно получала гормональную и цитотоксическую терапию. В 40 лет на фоне приема низких доз глюкокортикоидов возникли множественные эритематозные высыпания на лице и в зоне декольте, появилось уплотнение в области левой ОУСЖ, а через 3 мес присоединились лихо-



Рис. 3. Пациентка с СКВ и плоскоклеточным раком ОУСЖ



Рис. 4. Пациентка с лимфогранулематозом ОУСЖ

радка и увеличение левой ОУСЖ с местной гипертермией и резкой болезненностью при пальпации, увеличение регионального шейного лимфатического узла, похудела на 5 кг за два мес. Госпитализирована в НИИР им. В.А. Насоновой (рис. 3), для верификации диагноза проведена биопсия ОУСЖ и регионарного шейного лимфатического узла. Гистологическое исследование показало картину плоскоклеточного рака в околушной железе и регионарном лимфатическом узле. Диагностированы СКВ в сочетании с СШ и плоскоклеточный рак левой ОУСЖ с метастазированием в региональный лимфатический узел. Проведены два курса полихимиотерапии в НИИР им. Н.Н. Блохина и далее курсы локальной лучевой терапии (суммарная доза 70 Гр). В течение 5 лет ежегодно госпитализировалась в НИИР им. В.А. Насоновой, рецидива плоскоклеточного рака не наблюдалось.

Наблюдение 4. Больная А., 30 лет. Консультирована в НИИР им. В.А. Насоновой в связи со значительным увеличением правой ОУСЖ и шейных лимфатических узлов справа. Из анамнеза известно, что впервые в возрасте 26 лет был выявлен конгломерат лимфатических узлов в подчелюстной области, который постепенно увеличивался в течение года. Выполнена пункционная биопсия лимфатического узла, по цитологии — гиперплазия элементов узла. Биопсия лимфатического узла: реактивный характер изменений с явлениями фолликулярной гиперплазии на разных стадиях развития с наличием прогрессивно трансформированных центров размножения. Через 4 года консультирована в НИИР им. В.А. Насоновой в связи со значительным увеличением правой ОУСЖ. При осмотре отмечалась асимметрия лица за счет увеличения правой ОУСЖ и увеличенных шейных лимфатических узлов (рис. 4). Общий анализ крови, биохимические и иммунохимические исследования крови и суточной мочи, сиалометрия, сиалография, офтальмологическое обследование не выявили отклонений от нормы. При мультиспиральной КТ органов шеи определялись мягкотканые объемные образования в правой ОУСЖ, размером 2,0×2,4×3,2 см, 1,1×0,7 см и 0,6×0,4 см, без четких границ, повышенной плотности, накапливающие контрастное вещество. Справа на шее обнаружены множественные увеличенные лимфатические узлы, максимальный размер которых достигал 1,9×1,5 см. Выполнена биопсия ОУСЖ: гистологически ткань слюнной железы с явлениями ат-

рофии за счет лимфоидного инфильтрата, состоящего преимущественно из мелких лимфоидных клеток с большой примесью плазматических клеток и дискретно лежащих гистиоцитов, в лимфоидном инфильтрате — гранулематозные структуры из эпителиоидных клеток, часть из них с гигантскими многоядерными формами (возможно, саркоидоз или саркоидоподобная реакция), отсутствуют ЛЭП и реактивные зародышевые центры лимфоидных фолликулов. Иммуногистохимическое исследование: множественные гранулы представлены эпителиоидно-клеточными CD68+ гистиоцитами, расположенными также дискретно, по периферии гранул — лимфоидные клетки, преимущественно CD4+ Т-лимфоциты. В лимфоидной ткани определяются опухолевые крупные клетки неправильной формы, с дольчатыми ядрами, морфоиммуногистохимическая характеристика которых соответствует классической лимфоме Ходжкина, инфильтрация эозинофилами крайне слабо выражена, со значительной гранулематозной реакцией в прилегающей ткани ОУСЖ. Больной поставлен диагноз болезни Ходжкина с поражением шейных лимфатических узлов и ткани ОУСЖ.

Наиболее частыми неопухолевыми поражениями БСЖ в нашем исследовании были лимфоэпителиальные первичные сиалоадениты с поражением ОУСЖ и/или ПНЧСЖ (7 случаев) и реактивные сиалозы с поражением ОУСЖ на фоне цирроза печени (3), болезни Маделунга (2). Доброкачественные опухолевые поражения ОУСЖ: сочетание плеоморфной аденомы с MALT-лимфомой ОУСЖ у пациентов с БШ (2 случая), онкоцитомы (1), сфенодектомы (1), базально-клеточная аденома (1), кистозная трансформация ОУСЖ при ВИЧ-инфекции (1; рис. 5), мастоцитоз (1) были относительно редкими находками (табл. 2). Двустороннее массивное увеличение ОУСЖ имело место при онкоцитарной гиперплазии, мастоцитозе и кистозной трансформации при ВИЧ-инфекции, тогда как при плеоморфной аденоме, сфенодектоме, базально-клеточной аденоме наблюдалось одностороннее поражение ОУСЖ. У 18 (90%) из 20 пациен-



Рис. 5. Пациентка с кистозной трансформацией ОУСЖ при ВИЧ-инфекции

тов поражались ОУСЖ, тогда как вовлечение ПНЧСЖ выявлено только в 2 случаях первичного ЛЭП. Наше исследование показало, что MALT-лимфомы чаще развиваются в ОУСЖ в отличие от AL-амилоидоза, при котором четко превалирует поражение ПНЧСЖ (рис. 6). При DMALT-лимфомах и ФЛ одинаково часто поражаются БСЖ, а поражение подъязычных и малых СЖ наиболее часто встречается при DMALT-лимфоме и AL-амилоидозе.

Обсуждение. MALT-лимфомы являются субтипом НХЛ низкой степени злокачественности, которые часто развиваются в местах хронической аутоиммунной или антигенной стимуляции. В то время как на долю лимфом приходится незначительная часть (5–10%) опухолей СЖ, MALT-лимфомы являются наиболее частым подтипом и диагностируются в 50% случаев всех лимфом, поражающих СЖ [4, 7–9], поэтому неудивительно преобладание MALT и DMALT-лимфом (37,5%) в нашем исследовании. Интересно, что если при БШ/СШ и первичной MALT-лимфоме ОУСЖ/ПНЧСЖ их развитие было четко связано с ЛЭП, то при первичной DMALT-лимфоме в биоптатах БСЖ ЛЭП не наблюдалось. Можно предположить, что MALT-лимфомы ОУСЖ/ПНЧСЖ первично развиваются в БСЖ, тогда как при DMALT-лимфомах первичное поражение отмечается в лимфатических узлах, а вовлечение в патологический процесс БСЖ носит метастатический характер. Первичный AL-амилоидоз, без или в сочетании с множественной миеломой, с поражением ПНЧСЖ и развитием макроглоссии был вторым по частоте онкогематологическим заболеванием и наблюдался у 28% наших пациентов с первичными опухолями. Ранее мы подробно останавливались на клинических и лабораторных проявлениях AL-амилоидоза и подходах к его диагностике [16]. Вовлечение ПНЧСЖ с развитием макроглоссии является единственным специфическим проявлением AL-амилоидоза. Биопсия МСЖ нижней губы и биопсия ПНЧСЖ с последующей окраской на амилоид должны быть выполнены при наличии симптомов макроглоссии для быстрой диагностики заболевания. ФЛ одинаково часто поражают как ОУСЖ, так и ПНЧСЖ и имелись у 19% больных. Если при MALT-лимфоме и AL-амилоидозе увеличение БСЖ было первым клиническим проявлением, то при ФЛ наблюдалась генерализованная лимфаденопатия с метастазированием в БСЖ.

До 2000-х годов при выполнении частичных и полных паротидэктомий лимфомы диагностировались у 1–4% больных и были преимущественно представлены ФЛ, лимфоцитарными и диффузными крупноклеточными лимфомами [17]. После описания P.G. Isaacson и D.H. Wright в 1983 г. лимфомы, развивающейся из лимфоидной ткани слизистых оболочек (MALT-лимфомы), и внесения ее в классификацию ВОЗ как самостоятельной нозологической единицы стало ясно, что хронические аутоиммунные заболевания будут способствовать образованию приобретенной лимфоидной ткани с развитием в последующем лимфом



Рис. 6. Пациентка с AL-амилоидозом. Наблюдаются увеличение поднижнечелюстных слюнных желез и выраженная макроглоссия

именно MALT-типа [7–9]. 7–8% НХЛ окончательно будут являться MALT-лимфомами [7, 8], и MALT-лимфомы БСЖ/слезных желез при БШ/СШ наиболее часто будут диагностироваться в области головы и шеи [4, 9, 18]. Настоящее исследование показывает, что первичные MALT-лимфомы СЖ будут также наиболее частыми НХЛ в ОУСЖ, тогда как поражение ПНЧСЖ превалирует при AL-амилоидозе и ФЛ. Плоскоклеточный рак с метастазированием в регионарные лимфатические узлы может первично поражать ОУСЖ, как у пациентки в нашем исследовании, но чаще бывает метастатическим при плоскоклеточной карциноме почек и легких. Описаний метастатических вариантов поражения СЖ/слезных желез при НХЛ зоны мантии, Т-клеточном лимфобластном лейкозе и лимфогранулематозе в литературе крайне мало. Учитывая быстропрогрессирующий характер этих заболеваний, их диагностика должна осуществляться максимально рано, и использование малоинвазивных методик биопсии БСЖ полностью отвечает данной задаче, позволяя избежать «больших» хирургических вмешательств. У 20 (38,5%) больных в нашем исследовании диагностированы различные варианты доброкачественных поражений БСЖ. Одностороннее поражение наблюдалось при плеоморфной аденоме, базально-клеточной аденоме и сфенодектоме, тогда как в остальных случаях выявлено двустороннее поражение БСЖ. Следует отметить, что только у 2 пациентов диагностированы поражения ПНЧСЖ, тогда как у 18 из 20 (90%) больных патологические изменения наблюдались в ОУСЖ. Первичное поражение БСЖ выявлено у 12 (60%) из 20 больных (ЛЭП – у 7, плеоморфная аденома – у 2, онкоцитомы – у 1, базально-клеточная аденома – у 1, сфенодектома – у 1) и вторичное – у 8 (сиалоз при циррозе печени – у 3, множественные подкожные липомы при болезни Маделунга в ОУСЖ – у 2, лимфоэпителиальная кистозная трансформация ткани СЖ на фоне ВИЧ-инфекции – у 2 и поражение СЖ при мастоцитозе – у 1). Нозологические диагнозы перечисленных поражений СЖ были верифицированы при использовании малоинвазивной биопсии БСЖ.

Исследования, проведенные как в НИИР им. В.А. Насоновой [3, 5, 6, 18], так и зарубежными авторами [4, 17, 19], отчетливо демонстрируют необходимость замены в большинстве случаев «золотого стандарта» диагностики значительно увеличенных БСЖ (частичная паротидэктомия, удаление ОУСЖ, ПНЧСЖ) на малоинвазивные процедуры. Учитывая возможность развития осложнений (например, парез лицевого нерва или синдрома Фрея при паротидэктомии [4]), необходимо участие специалистов разного профиля в решении вопроса о целесообразности проведения таких вмешательств и более активное внедрение малоинвазивной биопсии слюнных/слезных желез в диагностический арсенал челюстно-лицевых хирургов, офтальмологов и онкогематологов.

Выводы

1. С поражения БСЖ и МСЖ могут дебютировать онкогематологические заболевания, преимущественно НХЛ (61,5%), стоматологические заболевания (23%), доброкачественные опухоли (11,5%) и инфекционные заболевания (4%).

Таблица 2. Демографическая, клиническая и нозологическая характеристика пациентов с поражением БСЖ (n = 52)

Диагноз	n	Мужчины	Женщины	Средний возраст, годы	Локализация поражения			
					ОУСЖ	ПНЧСЖ	ПЯСЖ	орбита
Злокачественные поражения слюнных желез (n=32)								
AL-амилоидоз	9	2	7	55,8 (46–65)	1	9	2	2
MALT-лимфома	8	0	8	57,1 (35–78)	6	2	–	–
DMALT-лимфома	4	2	2	51,5 (20–78)	4	4	3	4
ФЛ	6	1	5	62,1 (40–79)	3	4	1	–
T-лимфобластный лейкоз	1	1	0	40	1	1	–	1
Лимфома зоны мантии	1	1	0	52	1	–	1	1
Диффузная В-ККЛ	1	0	1	59	1	–	–	–
Лимфома Холджина	1	0	1	29	1	–	–	–
Плоскоклеточный рак	1	0	1	40	1	–	–	–
Неопухольевые поражения слюнных желез (n=20)								
ЛЭП	7	0	7	52,4 (49–63)	5	2	–	–
Реактивный сиалоз	3	2	1	55,3 (55–56)	3	–	–	–
Болезнь Маделунга	2	2	0	31 (28–34)	2	–	–	–
Плеоморфная аденома	2	0	2	46 (40–52)	2	–	–	–
Кистозная трансформация при ВИЧ-инфекции	2	0	2	31 (30–32)	2	–	–	–
Онкоцитомы	1	0	1	64	1	–	–	–
Базально-клеточная аденома	1	0	1	53	1	–	–	–
Сфенодектома	1	0	1	30	1	–	–	–
Мастоцитоз	1	1	0	52	1	–	–	–

Примечание. ПЯСЖ – подъязычная слюнная железа.

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

2. В патологический процесс наиболее часто вовлекаются ОУСЖ (69%) и ПНЧСЖ (44%), реже – подъязычные СЖ (13%) и МСЖ (9,5%).

3. Превалирующими типами НХЛ, дебютирующими с поражения БСЖ, являются индолентные MALT-лимфомы – 12 (23%) случаев, ФЛ – 6 (11,5%) и AL-амилоидоз с вовлечением ПНЧСЖ – 9 (17,3%), тогда как поражение МСЖ во всех наблюдениях имело метастатический характер.

4. Редко с поражения БСЖ дебютируют такие онкогематологические заболевания, как лимфогранулематоз, лимфома зоны мантии, Т-клеточный лимфобластный лейкоз, а

также плоскоклеточный рак. Они должны быть включены в дифференциально диагностический поиск при установлении диагноза БШ/СШ и IgG4-СЗ.

5. Малоинвазивная инцизионная диагностическая биопсия БСЖ/слезных желез позволяет получать адекватный для полноценной морфологической диагностики материал и должна активнее использоваться в стоматологических, ревматологических, офтальмологических, онкогематологических стационарах для морфологической верификации нозологических диагнозов при двусторонних поражениях БСЖ и слезных желез.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Marx RE, Stern D, editors. Oral and Maxillofacial Pathology. A Rationale for Diagnosis and Treatment. Second Edition. Quintessence Publishing Co; 2012. 980 p.
- Myers EN, Ferris RL, editors. Salivary Gland Disorders. Springer; 2007. 518 p.
- Васильев ВИ, Сокол ЕВ, Родионова ЕВ и др. Связанные с IgG-4 поражения слюнных желёз. Терапевтический архив. 2015;(8):92-102. [Vasil'ev VI, Sokol EV, Rodionova EB, et al. IgG-4-related lesions of the salivary glands. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;(8):92-102. (In Russ.)].
- Jackson AE, Mian M, Kalpadakis C, et al. Extranodal Marginal Zone Lymphoma of the Salivary Glands: A Multicenter International Experience of 248 Patients (IELSG 41). *Oncologist*. 2015 Oct;20(10):1149-53. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0180. Epub 2015 Aug 12.
- Митриков БВ. Особенности лимфопролиферативных поражений слюнных желёз у пациентов с болезнью Шёгрена. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва; 2008. [Mitrikov BV. Features of lymphoproliferative lesions of salivary glands in patients with Sjogren's disease. Autoref. dis. cand. med. sci. Moscow; 2008.]
- Седышев СХ. Заболевания, проявляющиеся симметричным увеличением слюнных желёз и тканей орбит в ревматологической практике. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва; 2012. [Sedyshev SKh. Diseases, manifested by symmetrical increase in salivary glands and tissues of the orbits in rheumatological practice. Autoref. dis. cand. med. sci. Moscow; 2012.]
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
- Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. WHO Classification of Tumours. Pathology & Genetics Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press; 2005.
- Bertoni F, Zucca E. MALT Lymphomas. Medical Intelligence Unit. Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2004. 133 p.
- Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, et al. Major and minor salivary gland tumors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010 May;74(2):134-48. doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.10.004. Epub 2009 Nov 24.
- His ED, Martin P. Indolent mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2014 Apr;55(4):761-7. doi: 10.3109/10428194.2013.815353. Epub 2013 Sep 24.
- You MJ, Medeiros LJ, Hsi ED. T-lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2015 Sep;144(3):411-22. doi: 10.1309/AJCPMF03LVSBLHPJ.
- Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2012 Sep 1;380(9844):848-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60605-9. Epub 2012 Jul 25.
- Morel P, Lepage E, Brice P, et al. Prognosis and treatment of lymphoblastic lymphoma in adults: a report on 80 patients. *J Clin Oncol*. 1992 Jul;10(7):1078-85.
- Pohar S, Gay H, Rosenbaum P, et al. Malignant parotid tumors: Presentation, clinical/pathologic prognostic factors, and treatment outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Jan 1;61(1):112-8.
- Васильев ВИ, Городецкий ВР, Раденска-Лоповок СГ и др. Новые подходы к определению органных поражений при AL-амилоидозе. Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):83-90. [Vasil'ev VI, Gorodetskii VR, Radenska-Lopovok SG, et al. New approaches to the determination of organ lesions in AL-amyloidosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(1):83-90. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2012-510
- Mehle ME, Kraus DH, Wood BG, et al. Lymphoma of the Parotid Gland. *Laryngoscope*. 1993 Jan;103(1 Pt 1):17-21.
- Shine NP, Blake SP, O'Leary G. Extranodal Lymphoma: clinical presentation and diagnostic pitfalls. *Hosp Med*. 2005 Jun;66(6):341-5.
- Васильев ВИ, Логвиненко ОА, Пробатова НА и др. Роль биопсии околоушной слюнной железы в ранней диагностике лимфом при болезни Шёгрена. Терапевтический архив. 2009;(6):20-7. [Vasil'ev VI, Logvinenko OA, Probatova NA, et al. The role of biopsy of the parotid salivary gland in the early diagnosis of lymphomas in Sjogren's disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2009;(6):20-7. (In Russ.)].

Поступила 8.11.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.