

Значение ультразвукового исследования слюнных желез при болезни Шегрена

А.В. Торгашина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Торгашина Анна Васильевна, Anna.torgashina@gmail.com

Contacts: Anna Torgashina, Anna.torgashina@gmail.com

Поступила 18.11.2020
Принята 02.07.2021

В статье обсуждается значение ультразвукового исследования (УЗИ) слюнных желез для диагностики болезни Шегрена, а также для оценки ее активности. Дана характеристика основных ультразвуковых признаков поражения слюнных желез и патогенетических механизмов возникновения этих изменений. Представлены результаты исследований динамики ультразвуковых показателей как у больных, не получающих лечения, так и на фоне различных методов терапии. Также в работе приведены основные данные по роли УЗИ в дифференциальной диагностике заболеваний, протекающих с поражением слюнных желез.

Ключевые слова: сиаладенит, болезнь Шегрена, сухой синдром, слюнные железы

Для цитирования: Торгашина А.В. Значение ультразвукового исследования слюнных желез при болезни Шегрена. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(4):442–449.

ULTRASOUND EXAMINATION OF THE SALIVARY GLANDS IN SJOGREN'S DISEASE

Anna V. Torgashina

The article discusses the importance of ultrasound examination of the salivary glands in Sjogren's disease for the diagnosis, as well as for assessing the activity of the disease. The characteristics of the main ultrasound changes in the salivary glands and the pathogenetic reasons of these changes are given. The results of studies of the dynamics of changes in ultrasound parameters both in patients not receiving treatment and in the presence of various methods of therapy are presented. The paper also provides basic data on the role of ultrasound in the differential diagnosis of diseases involving the salivary glands.

Key words: sialadenitis, Sjögren's disease, sicca syndrome, salivary glands

For citation: Torgashina AV. Ultrasound examination of the salivary glands in Sjogren's disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):442–449 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2021-442-449

Болезнь Шегрена (БШ) – это хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся инфильтрацией экзокринных желез аутореактивными лимфоцитами, что приводит к железистой дисфункции и развитию сухого синдрома. Заболеваемость БШ в Европе составляет 3,9–5,3 случаев на 100 000 человек [1]. БШ является одним из самых распространенных аутоиммунных заболеваний. При этом диагностические подходы достаточно трудоемки и требуют совместной работы ревматолога, стоматолога и офтальмолога.

Основные сложности в диагностике БШ заключаются в том, что сухой синдром, артралгии, слабость часто встречаются в общей популяции. Их появление у женщин среднего возраста доктор с большей вероятностью интерпретирует в рамках фибромиалгии или остеоартрита. Поскольку у большинства пациентов отсутствует повышение острофазовых маркеров, включая СОЭ и уровень С-реактивного белка (СРБ), а сухой синдром, развиваясь в течение длительного времени, вызывает определенное привыкание и выявляется только при активном расспросе, диагноз БШ часто устанавливается через много лет после возникновения первых проявлений. В таких случаях у больных выявляется поздняя стадия железистых изменений, сложно поддающаяся курации.

Вместе с тем сухой синдром при БШ является ключевым симптомокомплексом. Он проявляется сухостью в глазах, светобоязнь, чувством «песка» в глазах, а также сухостью в полости рта. При прогрессировании заболевания с уменьшением саливации развивается множественный пришеечный кариес, возникают трудности с приемом пищи, глотанием, осиплость голоса. В основе патогенеза БШ лежит аутоиммунный железистый и внежелезистый эпителиит [2].

Доброкачественный лимфоэпителиальный сиаладенит при БШ характеризуется выраженной лимфоцитарной инфильтрацией паренхимы и атрофией ацинусов, а также формированием большого числа лимфоэпителиальных поражений. Последние представляют собой островки эпителиальных клеток внутри лимфоидной инфильтрации, которые возникают вследствие лимфоцитарной инвазии протокового эпителия с пролиферацией базальных эпителиальных клеток и дезорганизацией протоковой структуры.

Для верификации диагноза БШ используются различные диагностические критерии, в которых особое внимание, в частности, уделяется необходимости подтверждения характерного именно для БШ варианта поражения слюнных желез (СЖ). Патогномичным для БШ вариантом поражения СЖ является паренхиматозный сиаладенит или, если речь идет о больших слюнных железах, – паренхиматозный паротит (ПП). При установлении диагноза БШ крайне важно подтвердить наличие у пациента поражение именно паренхимы СЖ [3].

Так, например, в Российских экспертных критериях 2001 г. для подтверждения наличия паренхиматозного сиаладенита рекомендуется выявить у больного снижение стимулированной саливации менее 2,5 мл за 5 мин и наличие на сиалограмме полостей более 1 мм в диаметре. Также требуется гистологическое подтверждение очагово-диффузной лимфогистиоцитарной инфильтрации в биоптатах малой слюнной железы [4]. Европейские критерии БШ несколько раз пересматривались, и в последнем варианте 2016 г. диагностика ПП основывается на гистологическом подтверждении и снижении саливации. В то же время данные инструментальных методов обследования СЖ из критериев изъяты [5]. Однако поскольку морфологическая картина паренхиматозного сиаладенита не всегда специфична, а проведение манипуляции и последующее исследование биоптата требуют наличия специалистов соответствующей квалификации, данный метод диагностики в некоторых случаях сложно реализуем. Именно поэтому инструментальные методы диагностики ПП не утратили своего значения.

Основным из них является сиалография, достаточно надежный и информативный метод. Однако ее проведение требует присутствия в рентгенологическом кабинете стоматолога, который катетеризирует проток СЖ для введения контраста. Водорастворимый йодсодержащий контраст часть пациентов с аллергией на йод не переносят. Кроме того, больным с выраженной ксеростомией процедура противопоказана, поскольку в таких случаях крайне сложно катетеризировать проток околоушной слюнной железы (ОУСЖ) для введения контрастного вещества. В некоторых клиниках используется компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография СЖ, которые имеют свои ограничения ввиду высокой стоимости, необходимости присутствия стоматолога во время процедуры и лучевой нагрузки (в случае КТ). В связи с этим в последние годы в диагностику ПП активно внедряется ультразвуковое исследование (УЗИ). Оно не связано с лучевой нагрузкой, не вызывает осложнений, не является инвазивным, доступно и может проводиться многократно для оценки динамики течения заболевания и эффективности терапии.

Первые попытки использовать УЗИ для диагностики воспалительных изменений СЖ при БШ были сделаны в 1980–1990-х гг., их пионерами были R.J. Bradus и соавт. и Н. Kawamura и соавт. [6, 7]. В начале 1990-х гг. исследователи сообщали о наличии сложностей в определении размера ОУСЖ из-за плохо видимых границ на фоне окружающих тканей [7]. Патологические изменения чаще выявлялись в подчелюстных слюнных железах (ПЧСЖ) и сочетались с нарушением их функций: по данным скинтиграфии в них отмечалось меньшее накопление технеция-99м, чем в ОУСЖ [7]. Позднее аппаратура, которая применяется для проведения УЗИ, была во многом усовершенствована, что обеспечило возможность получения более достоверных данных.

На сегодняшний день в Европе и Азии УЗИ является первым диагностическим методом для оценки лимфатических узлов и мягких тканей головы и шеи, включая большие СЖ. Для УЗИ СЖ используется широкополосный линейный датчик с частотой 5–12 МГц. Для оценки крупных образований, расположенных в глубокой порции железы, оптимальна частота 5–10 МГц. Частота выше 10 МГц может быть полезна для детальной оценки

внутренней структуры железы [8]. Во время исследования СЖ оцениваются минимум в двух перпендикулярных проекциях. Окружающие ткани и лимфатические узлы также должны быть осмотрены.

При УЗИ СЖ оцениваются следующие параметры: размеры по трем (при исследовании ОУСЖ) или двум (при исследовании ПЧСЖ) осям или объем СЖ (получают делением на 2 произведения двух размеров); экзогенность и гетерогенность паренхимы; наличие линейных гиперэхогенных тяжей; визуализация задней границы; наличие нормальных или патологических экстраглангулярных или интраглангулярных лимфатических узлов.

ОУСЖ расположены в ретромандибулярной ямке. При помощи УЗИ можно исследовать только поверхностную порцию железы. Глубокая часть скрыта акустической тенью ветви нижней челюсти и с помощью УЗИ может быть визуализирована лишь частично. Размер ОУСЖ в норме составляет около 35 мм в горизонтальной и 45 мм в вертикальной плоскости, толщина – 7–22 мм. ПЧСЖ имеет треугольную форму, ее размеры составляют в среднем 30×35×15 мм, структура в норме более гетерогенная по сравнению с ОУСЖ. Внутрижелезистые протоки в норме обычно не визуализируются, даже при использовании аппарата высокого класса. Однако они могут определяться после стимуляции саливации лимонной кислотой [9].

В норме большие СЖ гомогенны, их экзогенность сходна с таковой у ткани щитовидной железы и варьирует от выражено гиперэхогенной до слабо гиперэхогенной в сравнении с окружающими мышцами. Эхогенность ОУСЖ здорового человека зависит от содержания в них жировой ткани. СЖ с высоким содержанием жировой ткани выглядят более гиперэхогенными по сравнению с окружающими мышцами. В толще паренхимы ОУСЖ визуализируются лимфатические узлы. Они локализируются в основном в области верхнего и нижнего полюсов железы. В норме они имеют овальную или вытянутую форму, у 60% из них соотношение короткой и длинной осей более 0,5, а длина короткой оси не превышает 5–6 мм. Наличие гиперэхогенных ворот лимфатического узла – важный критерий его доброкачественности. В паренхиме ПНЧЖ лимфатические узлы в норме отсутствуют [10].

При БШ структура паренхимы ОУСЖ негетерогенная с усиленным кровотоком и множественными мелкими овальными гипоэхогенными или анэхогенными участками. Принято считать, что эти фокусы представляют собой очаги лимфоидной инфильтрации, измененные структуры паренхимы, а также расширенные протоки, окруженные лимфоидным инфильтратом [10].

В здоровых СЖ визуализируются тонкие короткие линии, гиперэхогенные относительно остальной ткани железы. Эти линии располагаются параллельно друг другу. Минимальное расстояние между линиями составляет от 1,4 до 2 мм. При морфологическом исследовании было обнаружено, что эти линии соответствуют межлобулярной волокнистой соединительной ткани, а промежутки между ними представляют собой дольки железы примерно одинакового размера.

Гиперэхогенные линии или цепи идентифицируются наиболее тяжело. Они встречаются и у здоровых людей преклонного возраста в связи с фиброзными изменениями желез [6, 8].

Как известно, при БШ многократно увеличен риск возникновения лимфом. Они развиваются преимущественно в СЖ, при этом наблюдается стойкое увеличение СЖ, пальпаторно – уплотнение паренхимы. Каких-либо ультразвуковых особенностей, позволяющих отличить хронический рецидивирующий ПП от лимфопролиферативного изменения структуры СЖ, пока не обнаружено. Однако наличие в СЖ гипоехогенных образований диаметром более 2 мм может быть самостоятельным показанием для проведения биопсии СЖ [9]. При стойкой сиаломегалии, прогрессирующем увеличении СЖ, выявлении в ней плотных образований также необходимо проведение инцизионной биопсии для исключения лимфомы [11].

Пальпация СЖ – важная часть физикального осмотра пациента с БШ. Согласно данным различных исследований, объем СЖ у здоровых людей не зависит от возраста, веса и поверхности тела [12]. При БШ размеры желез, определенные при УЗИ, меняются, но относительно характера этих изменений есть несколько точек зрения. По данным V.D. Milic и соавт., наличие сухости у пациентов с БШ ассоциировалось с увеличением СЖ, гетерогенностью паренхимы и повышением эхогенности ПЧСЖ чаще, в сравнении со здоровыми лицами [13]. В то же время в другом исследовании наблюдалось уменьшение размеров СЖ при БШ по сравнению с контрольной группой. Отмечалось, что СЖ с гетерогенной эхоструктурой были меньше, чем гомогенные [7]. Некоторые авторы считают, что при БШ уменьшаются ПЧСЖ, а размер ОУСЖ остается неизменным [12, 14]. Это может быть связано с большим развитием характерного для БШ мукозного компонента именно в ПЧСЖ. По данным литературы, чувствительность и специфичность изменения размера СЖ при БШ составляют 48 и 98%, позитивная и негативная предиктивная ценность – 77 и 80% соответственно [12].

Сиаломегалия – важный маркер активности заболевания, а также, в ряде случаев, – предиктор развития лимфомы при БШ [15]. Домен индекса активности БШ ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index), характеризующий поражение СЖ, имеет следующие градации: нормальный размер СЖ; небольшое увеличение (ОУСЖ ≤ 3 см, ПЧСЖ < 2 см, слезные железы < 1 см); выраженное увеличение (ОУСЖ > 3 см, ПЧСЖ > 2 см, слезные железы > 1 см). Соответственно счет составляет 0, 1 и 2 балла; при поражении нескольких желез количество баллов умножается на 2. Пороговые значения размеров СЖ были получены на основании консенсуса экспертов. Размер желез для определения активности БШ по индексу ESSDAI должен определяться пальпаторно, а не инструментально [16]. Конечно, сложно пропустить выраженную паротидомегалию с характерным для нее симптомом «мордочки хомяка», но небольшие изменения в размере ОУСЖ или ПЧСЖ не так легко обнаружить при обычном осмотре. Цель исследования P. Maigreau и соавт. [17] состояла в определении воспроизводимости результата пальпаторного определения размера СЖ при БШ. Всем пациентам в день физикального осмотра было проведено УЗИ СЖ. Если при пальпаторной оценке размера ОУСЖ конкордантность между двумя независимыми экспертами была довольно высокой, при оценке ПЧСЖ мнения экспертов существенно разошлись. Первый эксперт не обнаружил ни одной пальпируемой ПЧСЖ, второй же определил гипертрофию ПЧСЖ в 6 случаях. Авторы приходят к заключению, что паротидомегалия может быть

достоверно определена в тех случаях, когда размер ОУСЖ по продольной оси превышает 3 см, а пальпаторная оценка размера ПЧСЖ и вовсе не информативна. Все это может быть причиной отклонения в значениях индекса активности ESSDAI. Для более точного определения размеров СЖ в клинической практике обсуждается подключение дополнительных методов визуализации.

УЗИ слюнных желез как инструмент диагностики болезни Шегрена

Точность УЗИ СЖ при постановке диагноза БШ изучалась во множестве работ. Роль УЗИ СЖ в ранней диагностике БШ до конца не определена. Показано, что при БШ УЗИ не позволяет обнаружить изменений в течение как минимум 4 лет от момента появления первых симптомов, а существенная перестройка эхоструктуры СЖ определяется в среднем только через 7,8 года. У больных с синдромом Шегрена гетерогенность паренхимы начинает определяться несколько позже – через 8,6 года от начала заболевания. Таким образом, на ранних стадиях БШ ультразвуковая картина СЖ может соответствовать норме.

F. Salaffi и соавт. [18] сравнили результаты УЗИ, сиалографии и сцинтиграфии СЖ для оценки возможности использовать УЗИ СЖ в качестве альтернативы другим методам визуализации. Из 79 пациентов, у которых была исключена БШ, 21 ложноположительный случай был обнаружен при УЗИ, 19 – при контрастной сиалографии и 33 – при сцинтиграфии. Чувствительность УЗИ как диагностического метода составила 75%, специфичность – 83,5%, что превышало показатели сиалографии и сцинтиграфии. Результаты Y. Takagi и соавт. [19] были еще более убедительными. Очень высокая корреляция отмечалась между сиалографией и УЗИ СЖ. Диагностические возможности УЗИ были сопоставимы с сиалографией.

В исследовании японских авторов специфичность сиалографии и УЗИ существенно различалась (94,6% и 78,4% соответственно), но результаты этих методов хорошо коррелировали между собой [20, 21].

По данным D. Wernicke и соавт. [12], такие ультразвуковые показатели, как негомогенность паренхимы двух и более СЖ и снижение объема подчелюстных СЖ, были высоко специфичны как для БШ, так и для синдрома Шегрена. В другой работе УЗИ было признано достоверным методом для выделения пациентов с БШ из когорты больных с недифференцированным заболеванием соединительной ткани и с сухим синдромом без БШ [22]. V. Milic и соавт. [23] тестировали модифицированные критерии АЕСГ (American-European Consensus Group, Американско-Европейская консенсусная группа) с замещением сцинтиграфии на УЗИ СЖ. Диагностические критерии включали 4 показателя: офтальмологические симптомы; сухость ротовой полости; тест Ширмера; антитела SSA (Syndrome Sjogren Associated, антитела, ассоциированные с синдромом Шегрена). К этим показателям добавляли либо УЗИ, либо сцинтиграфию, либо биопсию малых СЖ. Все три дополнительных метода исследования показали сходную диагностическую точность. Принимая во внимание данные результаты, авторы предложили использовать УЗИ СЖ в качестве пятого диагностического критерия.

D. Cornes и соавт. [24] оценивали ценность УЗИ СЖ в когорте больных с подозрением на БШ. Среди

ультразвуковых параметров лишь нарушение гомогенности СЖ способствовало установлению точного диагноза, тогда как размеры желез и васкуляризация паренхимы у больных БШ и остальных пациентов существенно не различались. Чувствительность УЗИ при постановке диагноза БШ составила 62,8%, а специфичность – 95%. Авторами был сделан вывод о необходимости проведения биопсии малых СЖ только в случае негативного результата УЗИ. Чуть позже та же группа авторов добавила УЗИ СЖ к диагностическим критериям ACR 2012 г. и отметила существенное повышение их чувствительности с 64,4% до 84,4% при несущественном снижении специфичности с 91,1% до 89,3% [25]. Уже упоминалось, что гипозоногенные округлые образования – наиболее характерный ультразвуковой признак БШ. Его специфичность была высока и составила 98%, в то время как чувствительность – лишь 52% [26].

Для более удобной статистической обработки результатов УЗИ СЖ было предложено несколько индексов, в которых каждому ультразвуковому признаку присваивалось определенное количество баллов. Однако их информативность изучена пока недостаточно. При использовании УЗИ-индекса принято оценивать обе ОУСЖ и обе ПЧСЖ. С. Baldini и соавт. [27] изучали возможности УЗИ СЖ для подтверждения диагноза на ранней стадии БШ при длительности заболевания до 5 лет. Использовались такие ультразвуковые показатели, как размер СЖ, экзогенность и гомогенность паренхимы, отчетливость задней границы железы. При БШ обнаружены существенно более высокие показатели ультразвукового счета, несмотря на небольшую продолжительность болезни.

Доплерометрия – гемодинамическое исследование СЖ с оценкой их васкуляризации. Этот метод является важным дополнением к УЗИ в серой шкале и позволяет проанализировать изменения кровотока при стимуляции саливации. У пациентов с БШ выявлена гиперваскуляризация СЖ, которая, по-видимому, напрямую связана со степенью паренхиматозных изменений и сильнее выражена в СЖ с более высокой гетерогенностью и большим количеством кистовидных структур. Индекс резистентности и пульсационный индекс лицевой артерии у пациентов с БШ снижены и менее интенсивно отвечают на стимуляцию лимонным соком, чем в контрольной группе [28, 29]. Гиперваскуляризация описана также, к примеру, при диффузном токсическом зобе и, по-видимому, является неспецифическим признаком воспаления СЖ [30]. При дальнейшем изучении данного вопроса был сделан вывод о том, что гиперваскуляризация и увеличение объема СЖ являются признаками ранней стадии паренхиматозного сиаладенита, в то время как уменьшение их васкуляризации и объема характерны для более поздней стадии поражения СЖ [31]. Следовательно, усиление интенсивности сигнала Доплера без существенных структурных изменений в сером спектре могут указывать на раннюю стадию БШ. Исследование васкуляризации показало, что при БШ снижены значения индекса пульсации и резистентности. У здоровых субъектов после стимуляции саливации уменьшались индексы лицевой артерии, что свидетельствовало об усилении кровотока в ПЧСЖ. При БШ лицевая артерия не реагировала в должной мере на стимуляцию, индексы резистентности и пульсации изменялись незначительно, в отличие от контрольной группы [28, 32]. Данные изменения индексов доплерометрии

связаны с выраженным поражением СЖ и отражают взаимосвязь между кровотоком и секреторной функцией СЖ при БШ. При этом нарушение васкуляризации не коррелировало со степенью поражения СЖ по данным сиалографии и в большей степени было связано с гистологическими изменениями. Добавление доплерометрии к серой шкале обеспечивало увеличение чувствительности УЗИ как метода диагностики БШ при некотором снижении специфичности [33].

Опубликовано несколько метаанализов, оценивающих возможность использования изменений, выявляемых при УЗИ СЖ в качестве диагностического критерия БШ. В первый метаанализ вошли 6 исследований, включавших в общей сложности 488 пациентов с БШ и 447 участников контрольной группы. Объединенная чувствительность метода составила 77,4%, специфичность – 81,5%, что не уступает сиалографии [34]. Во второй метаанализ вошли уже 29 исследований, чувствительность составила 69%, специфичность – 92%. Авторы отмечают плохую сопоставимость работ, включенных в анализ. Кроме того, во многих исследованиях выполнялась оценка изменений только в серой шкале, данных о роли доплерометрии крайне мало [35].

УЗИ СЖ как инструмент для оценки активности БШ

В нескольких исследованиях предпринимались попытки определить взаимосвязь ультразвуковых изменений с активностью заболевания, а также выявить при помощи УЗИ СЖ прогностически неблагоприятный вариант течения БШ.

Е. Theander и соавт. [26] изучали прогностические возможности УЗИ при БШ. Гипозоногенные фокусы были обнаружены у 52% больных в группе БШ и у 1,8% – в контрольной группе. У пациентов с гетерогенной паренхимой чаще регистрировались более высокая активность заболевания, системные проявления и предикторы лимфо-пролиферации, такие как васкулит, сиаломегалия, и CD+ Т-клеточная лимфопения. По мнению авторов, выявляемые при УЗИ признаки поражения СЖ могут служить предикторами более тяжелого течения заболевания.

В других работах оценивалась корреляция УЗИ счета с секрецией СЖ и слезных желез, гистологическими изменениями малых СЖ, наличием в них вторичных герминативных центров.

Y. Takagi и соавт. [36] ретроспективно проанализировали прогностическую ценность изменений, выявляемых при УЗИ СЖ для определения возможности увеличения саливации со временем. Авторы учитывали максимальный счет УЗИ ОУСЖ и ПЧСЖ на одной из сторон. Множественный регрессионный анализ показал, что исходный ультразвуковой счет до начала терапии является наиболее важным фактором, определяющим негативный прогноз. Чем выше исходный счет, тем хуже дальнейший прогноз в отношении функционирования СЖ. При этом у пациентов с идиопатическим сухим синдромом исходные значения ультразвукового индекса не играют никакой роли в определении прогноза.

В ряде исследований данные УЗИ СЖ рассматривались в качестве возможного ориентира для определения объема диагностических мероприятий. К примеру, была обнаружена статистически значимая корреляция гистологических изменений и результатов УЗИ СЖ и высказано

предположение о том, что существенные изменения, выявленные при УЗИ СЖ, могут быть предиктором более высокого гистологического счета [37]. При этом из всех параметров гистологического исследования именно степень выраженности воспалительных инфильтратов и поражение внутريدольковых протоков предопределяли ультразвуковой счет. Это в очередной раз подтверждает взаимосвязь результатов морфологического исследования и УЗИ [38].

Изменение показателей УЗИ СЖ в динамике

При исследовании СЖ больных БШ с помощью УЗИ мы не до конца понимаем, какие изменения соответствуют воспалению и являются потенциально обратимыми, а какие характеризуют повреждение и со временем только прогрессируют. Несколько исследований были посвящены оценке изменений ультразвуковых параметров СЖ в различные периоды заболевания, на фоне терапии и при естественном течении БШ.

P. Gazeau и соавт. [39] анализировали изменения, отмечавшиеся при УЗИ СЖ у больных БШ, не получающих патогенетической терапии и включенных в контрольную группу пациентов с идиопатическим сухим синдромом. Продолжительность клинической симптоматики у большинства не превышала 5 лет. Для оценки СЖ использовался полуколичественный индекс, основным параметром которого являлась однородность структуры паренхимы СЖ (0 баллов – нормальная, гомогенная структура желез; 1 балл – гипоехогенные фокусы небольшого размера без гиперэхогенных полос; 2 балла – множественные гипоехогенные фокусы менее 2 мм в диаметре; 3 балла – множественные гипоехогенные фокусы 2–6 мм в диаметре; 4 балла – диаметр фокусов более 6 мм). Значения индекса для ОУСЖ и ПЧСЖ исходно не различались как при БШ, так и в контрольной группе, а счет ультразвуковых изменений всех СЖ суммарно при БШ (в среднем 8,6 балла) был существенно выше, чем в контрольной группе (1,6 балла). При повторном УЗИ, которое было проведено в среднем через $1,9 \pm 1,6$ года, значения индекса не изменились в обеих группах.

По результатам исследования авторы не рекомендуют проведение УЗИ СЖ в динамике для уточнения диагноза. При наличии клинических проявлений сухого синдрома в отсутствие ультразвуковых изменений исходно повторные УЗИ СЖ для оценки динамики не показаны, поскольку вероятность зафиксировать прогрессирование патологического процесса крайне мала. При наличии исходных изменений на УЗИ повторные исследования могут проводиться в рамках клинических исследований для оценки эффективности различных методов лечения [39].

Проспективное исследование по схожему дизайну было проведено японскими авторами [40]. Особенностью этой работы была иммуносупрессивная терапия, проводимая между двумя УЗИ СЖ. Пациенты получали один из следующих препаратов: гидроксихлорохин, азатиоприн, низкие дозы глюкокортикоидов. Используемый в данном исследовании ультразвуковой индекс, разработанный A. Nosevag и соавт. [41], состоит из 5 доменов отдельно оценивающих основные параметры СЖ. При динамическом наблюдении через 2 года по данным УЗИ отмечалось достоверное прогрессирование изменений СЖ в группе БШ. В большей

степени были затронуты домены, оценивающие гомогенность и наличие гипоехогенных фокусов. В то же время в группе контроля, у пациентов с идиопатическим сухим синдромом, не было выявлено ухудшения ни по одному из ультразвуковых параметров. Кроме того, у пациентов с БШ, имевших через 2 года отрицательную динамику ультразвукового индекса, исходно отмечались более высокие его значения. При этом такие параметры, как возраст, продолжительность сухого синдрома, серологические маркеры, индекс активности ESSDAI, саливация и проводимая терапия, не влияли на прогрессирование поражения СЖ.

Внедрение в терапию БШ нового анти-В-клеточного препарата ритуксимаба (РТМ), позволило ревматологам надеяться на улучшение структуры и функции СЖ на фоне лечения. S. Jousse-Joulin и соавт. [42] выполняли УЗИ СЖ перед первым введением РТМ или плацебо и через 12 недель; при этом специалист, проводящий обследование, не был осведомлен о проводимой терапии. Все 4 СЖ были исследованы в серой шкале. При помощи цветовой и энергетической доплерометрии оценивали кровоток в лицевой артерии ОУСЖ. Индекс резистентности измеряли до и после стимуляции лимонным соком. При этом гомогенность и эхогенность СЖ в динамике не изменились. Обнаружено статистически значимое уменьшение размера ОУСЖ и ПЧСЖ. Несколько позже теми же авторами подобное исследование было проведено в рамках РКИ TEARS. Эхоструктура ОУСЖ существенно улучшилась у 50% (7/14) больных после терапии РТМ и только у 7% (1/14) в группе плацебо. Изменения размера СЖ и доплерографических параметров не отмечалось [43]. Это были первые свидетельства уменьшения ультразвуковых изменений после терапии БШ. Суммарные значения УЗИ индекса коррелировали со счетом фокусов в биоптатах малых СЖ. Наблюдалась обратная зависимость между ультразвуковым счетом и нестимулированной саливацией. Существенным ограничением данного исследования было небольшое количество включенных в него пациентов, что требует подтверждения результатов на большем объеме выборки.

РКИ TRACTISS, в котором оценивалась эффективность РТМ при БШ, предоставило дополнительные данные по динамике структурных изменений СЖ на фоне анти-В-клеточной терапии. В основную группу и группу плацебо было включено по 26 пациентов. Больные основной группы получили по 2 курса РТМ в дозе 2000 мг исходно и через 24 недели. УЗИ проводилось при включении в исследование, через 16 и 48 недель. Для динамической оценки результатов УЗИ СЖ использовали индекс, включающий такие параметры, как эхогенность, гетерогенность, четкость визуализации, гипоехогенные фокусы. На фоне терапии авторы отмечают статистически значимое снижение индекса УЗИ в основном за счет улучшения четкости визуализации задней границы железы [44], при этом данный ультразвуковой параметр признан самым сложным для оценки и имеет низкую воспроизводимость [43, 45, 46]. Размеры и количество гипоехогенных фокусов после лечения РТМ не изменились [46]. Это можно объяснить недостаточной чувствительностью индекса для отслеживания динамики. В дальнейшем, возможно, будет разработана методика цифрового анализа изображений для уменьшения субъективного компонента в оценке. Кроме того, не все гипоехогенные фокусы

являются следствием воспалительной инфильтрации; очевидно часть из них связаны с необратимыми изменениями (формирование кист, расширение протоков). И, наконец, проведение двух курсов терапии РТМ может быть недостаточно для изменения экоструктуры СЖ, и, возможно, только длительное поддержание деплеции способно снизить гетерогенность паренхимы СЖ, что еще только предстоит доказать.

Роль УЗИ СЖ в дифференциальной диагностике заболеваний СЖ

Стоит отметить, что подавляющее большинство упомянутых выше исследований в качестве группы контроля включали либо пациентов с идиопатическим сухим синдромом, либо здоровых субъектов. Вместе с тем ревматолог в своей клинической практике может столкнуться с множеством различных заболеваний, поражающих слюнные железы и имеющих схожую клиническую картину.

Острое воспаление СЖ имеет, как правило, инфекционную природу. В детском возрасте СЖ поражаются цитомегаловирусом или парамиксовирусом при хорошо известном эпидемиологическом паротите. При остром бактериальном сиаладените возбудителем заболевания чаще всего бывает золотистый стафилококк или полимикробная флора [47]. При остром воспалении СЖ обычно увеличены в размерах, гипоехогенные и негетерогенные по данным УЗИ, с усиленным кровотоком. Кроме того, в них могут определяться множественные мелкие округлые гипоехогенные области и увеличенные лимфатические узлы с интенсивным центральным кровотоком, который определяется при доплерографии.

Хронический сиаладенит характерен для БШ, лимфоэпителиального поражения при ВИЧ-инфекции, саркоидоза и других гранулематозных заболеваний. СЖ при хроническом сиаладените имеют нормальный размер или уменьшены. Паренхима СЖ гипоехогенна и негетерогенна и так же, как при остром сиаладените, может содержать гипоехогенные включения. Усиления кровотока при доплерографии не отмечается [9].

Хронический склерозирующий сиаладенит при IgG4-связанных заболеваниях также крайне сложно заподозрить только лишь на основании особенностей ультразвуковой картины.

У таких больных при УЗИ могут быть обнаружены разнообразные изменения: гипоехогенные фокусы в поверхностной части железы; множественные гипоехогенные очаги с нечеткими границами в паренхиме железы; гиперэхогенные полосы, то есть изменения характерные для БШ; крупный гипоехогенный участок, отграниченный от остальной паренхимы [9].

При сиалозе, характерном для эндокринных заболеваний (сахарный диабет, гипоменструальный синдром) и хронического алкоголизма, СЖ увеличены, гиперэхогенны с плохой визуализацией глубокой части ОУСЖ. При этом СЖ не содержат гипоехогенных очагов и не имеют усиленного кровотока [48].

Таким образом, гетерогенность паренхимы СЖ, наличие в них гипоехогенных очагов – признаки, отличающие СЖ при БШ от желез пациентов с идиопатическим сухим синдромом.

Однако данный ультразвуковой признак не позволяет отличить хронический сиаладенит при БШ от других сиаладенитов, перечисленных выше.

Заключение

Результаты УЗИ СЖ во многих случаях не являются специфическими, поскольку некоторые заболевания имеют схожую сономорфологию, что требует проведения расширенного диагностического поиска, в том числе в ряде случаев с применением биопсии СЖ. Использование гетерогенности паренхимы при УЗИ как единственного критерия для оценки поражения СЖ может привести к гипердиагностике БШ. Поэтому характерные ультразвуковые изменения – важный признак БШ, но только в комбинации с другими диагностическими критериями. Вместе с тем проведение УЗИ СЖ в динамике на фоне терапии является перспективным методом для выявления обратимости их поражения при БШ.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014;6:247-55. doi: 10.2147/CLEP.S47399
- Barbosa EC, Corrêa Lindoso JB, Conde NC, Souza Passos LF, Euzébio Ribeiro SL, Câmara J, et al. Oral manifestations and histopathology of minor salivary gland from patients with Sjögren's Syndrome and its diagnosis in a public health system. *Rev Bras Odontol.* 2016;73(4):297-304. doi: 10.18363/rbo.v73n4.p.297
- Napenas J. Oral manifestation of systemic diseases. *Dermatol Clin.* 2020;38(4):495-505. doi: 10.1016/j.det.2020.05.010
- Сафонова ТН, Васильев ВИ, Лихванцева ВГ. Синдром Шегрена: Руководство для врачей. М.: Издательство Московского университета; 2013:600. [Safonova TN, Vasilyev VI, Lihvantseva VG. Sjogren's syndrome: Guideline for Physicians. Moscow: Moscow University Press; 2013:600 (In Russ.).]
- Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 2016 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's Syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):35-45. doi: 10.1002/art.39859
- Bradus RJ, Hybarger P, Gooding GW. Parotid gland: US findings in Sjögren syndrome. Work in progress. *Radiology.* 1988;169:749-751. doi: 10.1148/radiology.169.3.3055038
- Kawamura H, Taniguchi N, Itoh K, Kano S. Salivary gland echography in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1990;33(4):505-510. doi: 10.1002/art.1780330407
- Bialek EJ. US of the major salivary glands: anatomy and spatial relationships, pathologic conditions, and pitfalls. *Radiographics.* 2006;26(3):745-763. doi: 10.1148/rg.263055024
- Zengel P, Schrotzlmair F, Reichel C, Paprottka P, Clevert DA. Sonography: The leading diagnostic tool for diseases of the salivary glands. *Semin Ultrasound CT MRI.* 2013;34:196-203. doi: 10.1053/j.sult.2012.11.012
- Saied F, Włodkowska-Korytkowska M, Maślińska M, Kwiatkowska B, Kunisz W, Smorawińska P, et al. The usefulness

- of ultrasound in the diagnostics of Sjögren's syndrome. *J Ultrasonography*. 2013;13:202-211. doi: 10.15557/JoU.2013.0020
11. Васильев ВИ, Гайдук ИВ, Пальшина СГ, Городецкий ВР, Сокол ЕВ, Родионова ЕБ, и др. Первичные онкогематологические заболевания, дебютирующие с поражения больших слюнных желез в ревматологической практике. *Современная ревматология*. 2019;13(1):44-51. [Vasilyev VI, Gaiduk IV, Palshina SG, Gorodetsky VR, Sokol EV, Rodionova EB, et al. Primary hematologic malignancies with the onset of involvement of the major salivary glands in rheumatologic practice. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):44-51 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-44-51
 12. Wernicke D, Hess H, Gromnica-Ihle E, Krause A, Schmidt WA. Ultrasonography of salivary glands – a highly specific imaging procedure for diagnosis of Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*. 2008;35:285-293.
 13. Milic VD, Petrovic RR, Boricic IV, Radunovic GL, Pejnovic NN, Soldatovic I, et al. Major salivary gland sonography in Sjögren's syndrome: Diagnostic value of a novel ultrasonography score (0–12) for parenchymal inhomogeneity. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:160-166. doi: 10.3109/03009740903270623
 14. De Vita S, Lorenzon G, Rossi G, Sabella M, Fossaluzza V. Salivary gland echography in primary and secondary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1992;10:351-356.
 15. Nocturne G, Virone A, Ng W-F, Le Guern V, Hachulla E, Cornec D, et al. Rheumatoid factor and disease activity are independent predictors of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:977-985. doi: 10.1002/art.39518
 16. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): A user guide. *RMD Open*. 2015;1:e000022. doi: 10.1136/rmdopen-2014-000022
 17. Marteau P, Cornec D, Gouillou M, Jousse-Joulin S, Guellec D, Costa S, et al. Assessment of major salivary gland size in primary Sjögren's syndrome: Comparison between clinical examination and ultrasonography. *Joint Bone Spine*. 2019;86:627-632. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.01.025
 18. Salaffi F, Carotti M, Iagnocco A, Luccioli F, Ramonda R, Sabatini E, et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome: A comparison with contrast sialography and scintigraphy. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1244. doi: 10.1093/rheumatology/ken222
 19. Takagi Y, Kimura Y, Nakamura H, Sasaki M, Eguchi K, Nakamura T. Salivary gland ultrasonography: can it be an alternative to sialography as an imaging modality for Sjögren's syndrome? *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1321-1324. doi: 10.1136/ard.2009.123836
 20. Obinata K, Sato T, Ohmori K, Shindo M, Nakamura M. A comparison of diagnostic tools for Sjögren syndrome, with emphasis on sialography, histopathology, and ultrasonography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;109:129-134. doi: 10.1016/j.tripleo.2009.08.033
 21. Chikui T, Shimizu M, Kawazu T, Okamura K, Shiraishi T, Yoshiura K. A quantitative analysis of sonographic images of the salivary gland: A comparison between sonographic and sialographic findings. *Ultrasound Med Biol*. 2009;35:1257-1264. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2009.03.005
 22. Luciano N, Baldini C, Tarantini G, Ferro F, Sernissi F, Varanini V, et al. Ultrasonography of major salivary glands: A highly specific tool for distinguishing primary Sjögren's syndrome from undifferentiated connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:2198-2204. doi: 10.1093/rheumatology/kev253
 23. Milic V, Petrovic R, Boricic I, Radunovic G, Marinkovic-Eric J, Jeremic P, et al. Ultrasonography of major salivary glands could be an alternative tool to sialoscintigraphy in the American-European classification criteria for primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1081-1085. doi: 10.1093/rheumatology/ker431
 24. Cornec D, Jousse-Joulin S, Pers JO, Marhadour T, Cochener B, Boisramé-Gastrin S, et al. Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjögren's syndrome: Toward new diagnostic criteria? *Arthritis Rheum*. 2013;65:216-225. doi: 10.1002/art.37698
 25. Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Pers JO, Boisramé-Gastrin S, Renaudineau Y, et al. Salivary gland ultrasonography improves the diagnostic performance of the 2012 American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:1604-1607. doi: 10.1093/rheumatology/keu037
 26. Theander E, Mandl T. Primary Sjögren's syndrome: Diagnostic and prognostic value of salivary gland ultrasonography using a simplified scoring system. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:1102-1107. doi: 10.1002/acr.22264
 27. Baldini C, Luciano N, Tarantini G, Pascale R, Sernissi F, Mosca M, et al. Salivary gland ultrasonography: A highly specific tool for the early diagnosis of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:146. doi: 10.1186/s13075-015-0657-7
 28. Chikui T, Yonetsu K, Izumi M, Eguchi K, Nakamura T. Abnormal blood flow to the submandibular glands of patients with Sjögren's syndrome: Doppler waveform analysis. *J Rheumatol*. 2000;27:1222-1228.
 29. Martinoli C, Derchi LE, Solbiati L, Rizzato G, Silvestri E, Giannoni M. Color Doppler sonography of salivary glands. *Am J Roentgenol*. 1994;163:933-941. doi: 10.2214/ajr.163.4.8092039
 30. Ralls PW, Mayekawa DS, Lee KP, Colletti PM, Radin DR, Boswell WD, et al. Color flow Doppler sonography in Graves disease: "thyroid inferno". *Am J Roentgenol*. 1988;150:781-784. doi: 10.2214/ajr.150.4.781
 31. Lee KA, Lee SH, Kim HR. Diagnostic and predictive evaluation using salivary gland ultrasonography in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(Suppl 112):165-172.
 32. Carotti M, Salaffi F, Manganelli P, Argalia G. Ultrasonography and colour doppler sonography of salivary glands in primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2001;20:213-219. doi: 10.21037/gs.2019.05.03
 33. Shimizu M, Okamura K, Yoshiura K, Ohyama Y, Nakamura S. Sonographic diagnosis of Sjögren syndrome: evaluation of parotid gland vascularity as a diagnostic tool. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106:587-594. doi: 10.1016/j.tripleo.2007.11.007
 34. Song GG, Lee YH. Diagnostic accuracies of sialography and salivary ultrasonography in Sjögren's syndrome patients: A meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:516-522.
 35. Delli K, Dijkstra PU, Stel AJ, Bootsma H, Vissink A, Spijkervet FK. Diagnostic properties of ultrasound of major salivary glands in Sjögren's syndrome: A meta-analysis. *Oral Dis*. 2015;21:792-800. doi: 10.1111/odi.12349
 36. Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Sato S, Kawakami A, Nakamura T. Salivary gland ultrasonography as a primary imaging tool for predicting efficacy of xerostomia treatment in patients with Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:237-245. doi: 10.1093/rheumatology/kev278
 37. El Miedany YM, Ahmed I, Mourad HG, Mehanna AN, Aty SA, Gamal HM, et al. Quantitative ultrasonography and magnetic resonance imaging of the parotid gland: Can they replace the histopathologic studies in patients with Sjögren's syndrome? *Joint Bone Spine*. 2004;71:29-38. doi: 10.1016/j.jbspin.2003.04.003
 38. Zhang X, Zhang S, He J, Hu F, Liu H, Li J, et al. Ultrasonographic evaluation of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome: Comparison of two scoring systems. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1680-1687. doi: 10.1093/rheumatology/kev103
 39. Gazeau P, Cornec D, Jousse-Joulin S. Time-course of ultrasound abnormalities of major salivary glands in suspected Sjögren's syndrome. *Joint Bone Spine*. 2018;85(2):227-232. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.02.007
 40. Lee KA, Lee SH, Kim HR. Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjögren's syndrome. *J Clin Med*. 2020;9:803-813. doi: 10.3390/jcm9030803

41. Hocevar A, Ambrozic A, Rozman B, Kveder T, Tomsic M. Ultrasonographic changes of major salivary glands in primary Sjogren's syndrome. Diagnostic value of a novel scoring system. *Rheumatology*. 2005;44:768-772. doi: 10.1093/rheumatology/keh588
42. Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Morvan J, Guias B, Pennec Y, Pers JO, et al. Ultrasound assessments of salivary glands in patients with primary Sjögren's syndrome treated with rituximab: Quantitative and Doppler wave analysis. *Biologics*. 2007;1:311-319.
43. Jousse-Joulin S, Devauchelle-Pensec V, Morvan J, Guias B, Pennec Y, Pers JO, et al. Brief report: ultrasonographic assessment of salivary gland response to rituximab in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1623-1628. doi: 10.1002/art.39088
44. Fisher BA, Everett CC, Rout J, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, et al. Effect of rituximab on a salivary gland ultrasound score in primary Sjogren's syndrome: Results of the TRACTISS randomised double-blind multicentre substudy. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:412-416. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212268
45. Jousse-Joulin S, Nowak E, Cornec D, Brown J, Carr A, Carotti M, et al. Salivary gland ultrasound abnormalities in primary Sjögren's syndrome: Consensual US-SG core items definition and reliability. *RMD Open*. 2017;3:e000364. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000364
46. Delli K, Arends S, van Nimwegen JF, Dijkstra PU, Stel AJ, Spijkervet FKL, et al. Ultrasound of the major salivary glands is a reliable imaging technique in patients with clinically suspected primary Sjogren's syndrome. *Ultraschall Med*. 2018;39(3):328-333. doi: 10.1055/s-0043-104631
47. Торгашина АВ. Дифференциальная диагностика бактериального сиалоаденита в практике ревматолога: описание клинического случая. *Современная ревматология*. 2019;13(1):86-90. [Torgashina AV. Differential diagnosis of bacterial sialadenitis in a rheumatologist's practice: a case report. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):86-90 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-86-90
48. Razek AAK, Mukherji S. Imaging of sialadenitis. *Neuroradiol J*. 2017;30(3):205-215. doi: 10.1177/1971400916682752

Торгашина АВ. <https://orcid.org/0000-0001-8099-2107>