

— КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА —

УДК 616.31-616.24

DOI 10.25587/2587-5590-2024-2-17-29

*В.И. Васильев, И.В. Гайдук, С.Г. Пальшина, Н.С. Шорникова***ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ СИАЛОДОХИТ:
ОПИСАНИЕ ДВУХ СЛУЧАЕВ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Аннотация. Эозинофильный сиалодохит (или эозинофильный сиалоаденит, синонимы фибринозный сиалоаденит, болезнь Куссмауля) является редким заболеванием и клинически проявляется рецидивирующим припуханием околоушных и/или поднижнечелюстных слюнных желёз, нередко сопровождаемым болевым синдромом или зудом над поражёнными желёзами и выделением из протоков желёз слизистых пробок вследствие обструкции выводных протоков. В патогенезе заболевания лежит местная и системная atopическая реакция, связанная с активацией эозинофилов, их инфильтрацией в первую очередь протоков больших слюнных желёз, которая приводит к сиалодохиту, сопровождаемому эозинофилией, повышенным синтезом IgE и часто связанную с сопутствующими аллергическими заболеваниями: бронхиальной астмой, вазомоторным ринитом. В отечественной литературе мы не встретили описаний этого редкого заболевания. В этой статье нами представлены два случая эозинофильного сиалодохита. Также останавливаемся на клинико-лабораторных проявлениях, патогенезе, дифференциальной диагностике заболеваний со сходными проявлениями, анализируя литературу и подходы к терапии этого аллергического состояния. На примере одной из пациенток с длительным и тяжёлым течением эозинофильного сиалодохита в сочетании с плохо контролируемой бронхиальной астмой, неэффективностью стандартных методов лечения выявили, что назначение биологического препарата из группы антагонистов IL-5 – бенрализумаба – способствовало достижению значительного улучшения течения обоих заболеваний.

Ключевые слова: эозинофильный сиалодохит, эозинофильный сиалоаденит, фибринозный сиалоаденит, болезнь Куссмауля.

*V.I. Vasiliev, I.V. Gaiduk, S.G. Palshina, N.S. Shornikova***EOSINOPHILIC SIALODOCHITIS: DESCRIPTION
OF TWO CASES AND LITERATURE REVIEW**

Abstract. Eosinophilic sialodochitis (or eosinophilic sialoadenitis, synonyms sialodochitis fibrinosa, Kussmaul's disease) is a rare disease and is clinically manifested by recurrent swelling of the parotid and/or submandibular salivary glands, often accompanied by pain or itching over the affected glands, and the secretion of mucous plugs from the gland ducts due to obstruction of the excretory ducts. The pathogenesis of the disease is based on a local and systemic atopic reaction associated with activation of eosinophils, their primarily infiltration of the large salivary gland ducts, which leads to sialodochitis, accompanied by eosinophilia, increased synthesis of IgE and often related with concomitant allergic diseases, such as bronchial asthma, vasomotor rhinitis. We have not found any descriptions of this rare disorder in the Russian literature. In this article, we present two cases of eosinophilic sialodochitis, also focus on clinical and laboratory manifestations, pathogenesis, and differential diagnosis of diseases with similar manifestations, analyzing the literature and approaches to the treatment of this allergic condition. On the example of one patient with a long and severe course of eosinophilic sialodochitis in combination with a poorly controlled bronchial asthma with inefficacy of the standard treatment, prescription of a biological agent from the group of IL-5 inhibitors – benralizumab, we succeeded in achievement of a significant improvement in the both diseases courses.

Keywords: eosinophilic sialodochitis, eosinophilic sialadenitis, sialodochitis fibrinosa, Kussmaul's disease.

Введение

Заболевания больших слюнных желёз широко распространены, достигая уровня 3 – 24 % всей стоматологической патологии, и наиболее часто представлены рецидивирующими паренхиматозными, интерстициальными и обструктивными сиалоаденитами, сиалодохитами. Причинами развития двух последних состояний являются слизистые пробки, камни слюнных желёз или анатомические аномалии, хотя в части случаев этиология остается неизвестной [1, 2, 3]. Эозинофильный сиалодохит (ЭС, синоним эозинофильный сиалоаденит) является редкой причиной рецидивирующей припухлости больших слюнных желёз и связан либо с обструкцией выводных протоков слизистыми пробками с большим содержанием эозинофилов или гистологическим подтверждением инфильтрации эозинофилами больших протоков и паренхимы слюнных желёз при хирургических вмешательствах [4, 5]. Взаимосвязь между рецидивирующим припуханием околоушных слюнных желёз (ОУЖ) и слизистыми пробками, содержащими лейкоциты и кристаллы Шарко-Лейдена, впервые описана в 1879 г. Kussmaul I. [6] как «фибринозный сиалодохит» у 32-летней женщины. Сходные случаи рецидивирующих припухлостей ОУЖ и поднижнечелюстных слюнных желёз (ПНЧСЖ) с болевыми ощущениями с содержанием эозинофилов в пробках, наличием эозинофилии или высоких уровней иммуноглобулина E (IgE) в крови стали описывать как «аллергический паротит» [7], «болезнь Куссмауля» [8, 12], «хронический сиалодохит с эозинофилией» [9], «идиопатический эозинофильный паротит» [10] и «аллергический сиалодохит» [11, 13]. В настоящее время общепризнанным является термин эозинофильного сиалодохита, реже эозинофильного сиалоаденита. Рецидивирующий эозинофильный сиалодохит – редкое заболевание, и до 2016 г. в литературе был описан только 41 случай [11] на основании определенных клинико-лабораторных проявлений. Ваг А.Н. в 2017 г. [10] предложил первые критерии заболевания, которые включали: 1) рецидивирующие эпизоды припухлости ОУЖ и/или ПНЧСЖ; 2) внутрипротоковые слизистые пробки, содержащие часто эозинофилы; 3) эозинофилия и высокие уровни IgE в периферической крови; 4) сопутствующие аллергические заболевания; дилатация основных протоков слюнных желёз; 5) отсутствие диагностических критериев для IgG4-связанного заболевания (IgG4-C3). В 2021 г. [12] опубликована первая серия из 37 пациентов (30 женщин, 7 мужчин) со средним возрастом 50,4 лет (от 28 до 80 лет) и длительностью течения заболевания 10 лет (2 – 33 лет) до постановки диагноза ЭС и авторами предложены модифицированные критерии заболевания:

- 1) присутствие эозинофилов в аспирате из протоков,
- 2) интермиттирующая припухлость по крайней мере одной из больших слюнных желёз,
- 3) присутствие по крайней мере одного из следующих дополнительных симптомов:
 - а) зуд кожи в области пораженных слюнных желёз,
 - б) боли в пораженных желёзах,
 - в) выделение лентоподобных слизистых пробок,
- 4) исключение других причин припухлости слюнных желёз с гиперэозинофилией.

До настоящего времени в отечественной литературе отсутствуют публикации по ЭС, в данной статье представлены два случая этого заболевания, диагностированного нами при проведении дифференциальной диагностики с болезнью Шёгрена (БШ) и IgG4-C3, протекающих также с увеличением ОУЖ и/или ПНЧСЖ и рецидивирующими сиалоаденитами.

Случай 1. Больная Б., 53 лет, с рецидивирующей припухлостью ОУЖ направлена стоматологами для исключения БШ. Из анамнеза: заболевание началось в 25-летнем возрасте с тяжёлого аллергического (вазомоторного) риносинусита с отсутствием эффекта при использовании антигистаминных препаратов, в связи с обильными выделениями из носа проведена облитерация сообщения гайморовых пазух с носоглоткой. После операции стали беспокоить рецидивирующие припухлости ОУЖ. В 40 лет прошла обследование в Германии. Диагноз не верифицирован. На основании появления жалоб на сухость во рту и образование вязкой слюны с появлением слизистых пробок в полости рта диагностирована БШ по месту жительства и назначен

преднизолон 10 мг в сутки, который принимала на протяжении 13 лет. В течение нескольких лет рецидивирующие эпизоды припухлости ОУЖ были редкие, при их массаже в полость рта выделялось большое количество пробок (рис. 1). Однако частота рецидивов нарастала с годами, и в 2023 г. припухлость ОУЖ и ПНЧСЖ с болевыми ощущениями стала беспокоить многократно в течение дня вне зависимости от приема пищи, значительно снижая качество жизни больной.

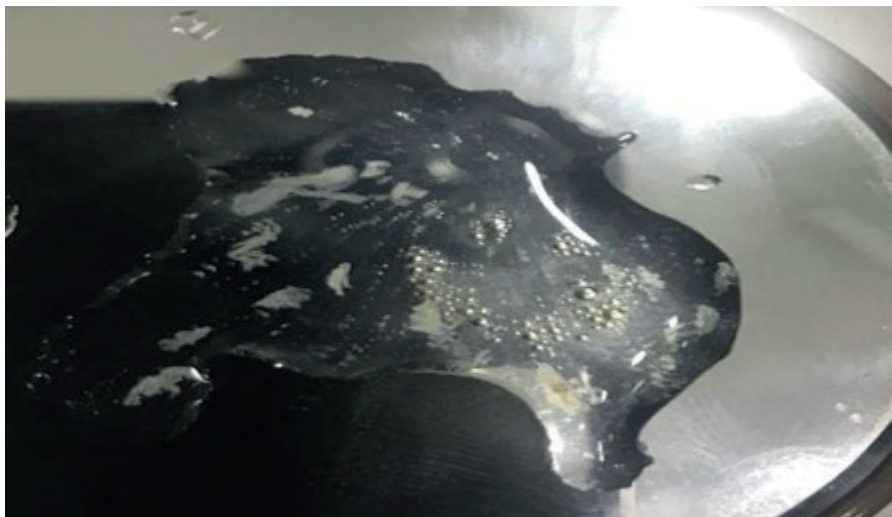


Рис. 1. Случай 1. Фибриновые пленки, выделяемые из протоков околоушных желёз при массаже

При обращении с этими жалобами в клинику «РУМ» и проведении цифровой субтракционной сиалогграфии выявлен выраженный сиалодохит протоков ОУЖ и менее выраженный сиалодохит ПНЧСЖ (рис. 2).

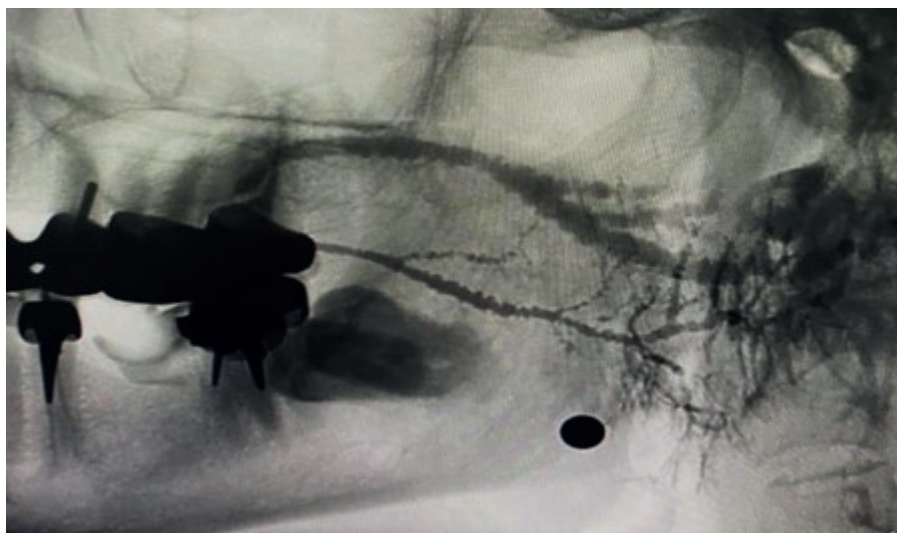


Рис. 2. Случай 1. Сиалодохит околоушных и поднижнечелюстных слюнных желёз на снимках цифровой субтракционной сиалогграфии

Осмотр: ОУЖ увеличены, мягкие, при пальпации болезненные, выраженная сухость губ, но в полости рта после выдавливания пробок слюны достаточно, ПНЧСЖ не увеличены. Офталь-

мологическое обследование: стимулированный тест Ширмера, проба Норна, окраска витальными красителями эпителия роговицы и конъюнктивы патологии не выявили. Стоматологическое обследование: сиалометрия после массажа ОУЖ – в норме, те >2,5 мл. Биопсия малой слюнной железы – минимальная лимфоцитарная инфильтрация, картина сиалоаденоза. Цитологическое исследование слизистой пробки из протока ПНЧСЖ – множественные эозинофилы (рис. 3).

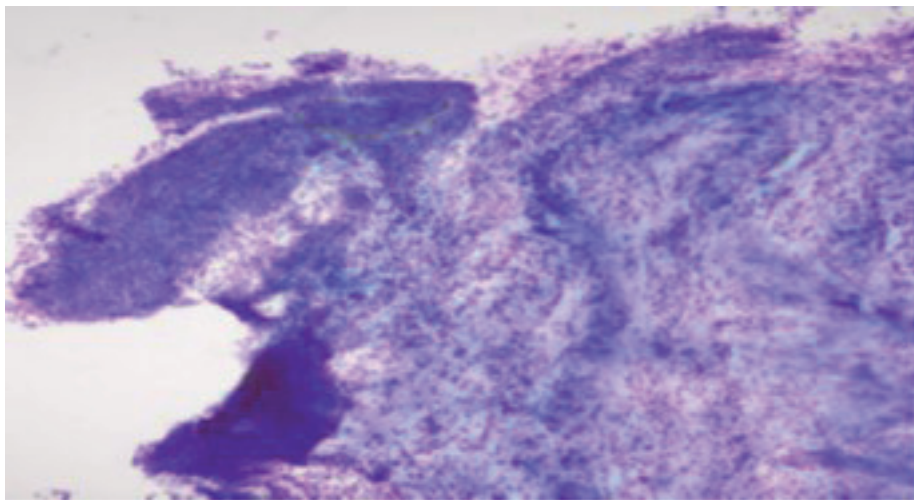


Рис. 3. (микрофотографии А-Д). Случай 1. Микроскопическое цитологическое исследование слизистых пробок, полученных после массажа правой ПНЧСЖ

Рис. 3А. Микрофотография (увеличение x100)

В исследованном материале преобладают элементы воспаления (3А), представленные преимущественно эозинофилами в большом количестве (3Б-Д), на фоне которого встречаются группы и скопления клеток плоского и цилиндрического эпителия, а также группы клеток кубического эпителия слюнной железы, лежащие в виде шарообразных структур (3Г-Д), часть клеток с признаками слизееобразования. Большая часть клеток дегенеративно изменена и полуразрушена.

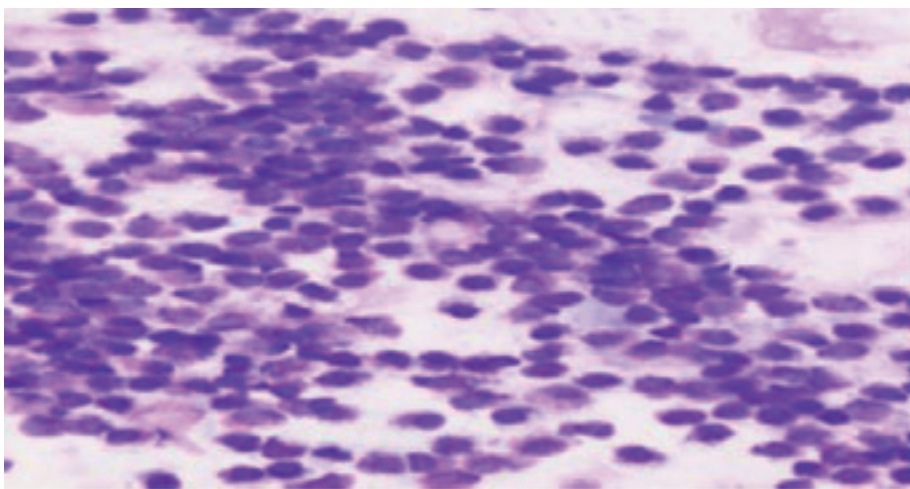


Рис. 3Б. Микрофотография (увеличение x 600)

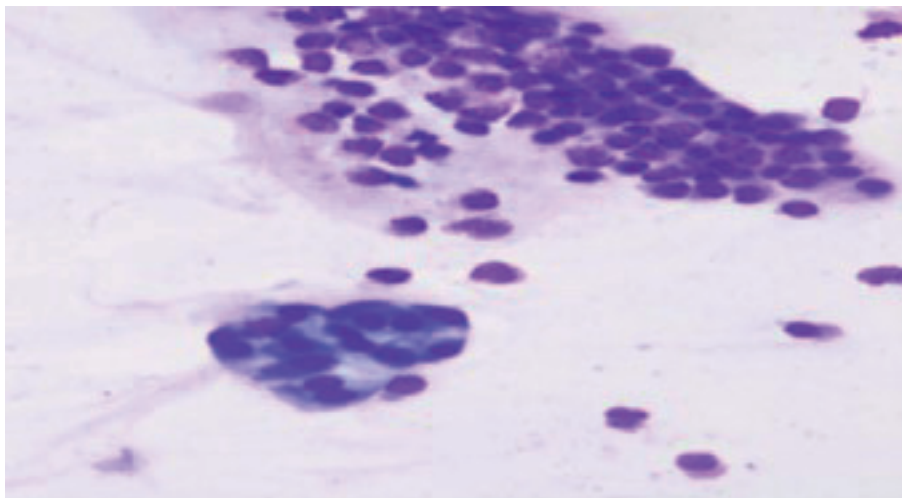


Рис. 3Г. Микрофотография (увеличение x 600)

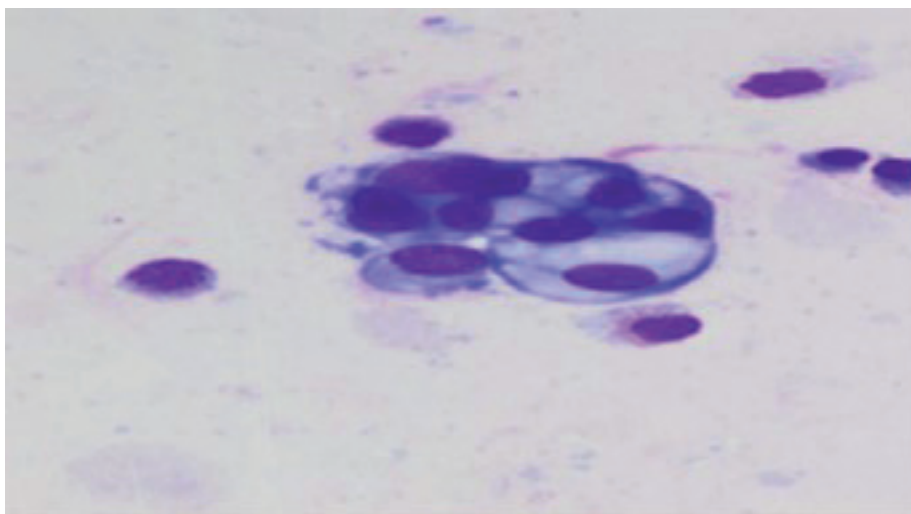


Рис. 3Д. Микрофотография (увеличение x1000)

В общем анализе крови эозинофилия до 9 – 15 %, другие параметры в пределах нормы. Биохимии крови: холестерин общий – 6,64 ммоль/л (<5,0), ЛПНП – 4,35 ммоль/л (<3,0), ЛПВП – 4,97 ммоль/л (<3,8), альфа-амилаза – 1501 Ед/л (25 – 125), остальные показатели в норме. Иммунологическое обследование: антинуклеарный фактор (АНФ) на Her-2, АНА-иммуноблот на аутоиммунные ревматические заболевания, антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), ревматоидный фактор (РФ), С-реактивный белок (СРБ), С3 и С4 фракции комплемента, иммуноглобулины G, A, M (IgG, IgA, IgM), IgG4 – в референсных пределах, IgE – 560 МЕ/мл (< 100). Денситометрия – выраженные проявления остеопороза в шейке бедра и L1-L4 поясничных позвонков. КТ органов грудной клетки без видимой патологии.

Таким образом, на основании проведенного обследования больной сняты заболевания, протекающие с увеличением слюнных желёз и эозинофилией: БШ или синдром Шёгрена, IgG4-C3, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, болезнь Кимура и саркоидоз. Пациентке был установлен клинический диагноз: эозинофильный сиалодохит с 2-сторонним поражением ОУЖ и ПНЧСЖ.

Случай 2. Больная С., 54 лет, обратилась в стоматологическое учреждение с двухсторонней припухлостью в подчелюстной области. Из анамнеза: с 39 лет наблюдается с атопической формой бронхиальной астмы. С 46 лет появилось периодическое увеличение ПНЧСЖ при приеме пищи, с 54 лет их постоянное увеличение. В последнее время отмечала один-два раза в месяц увеличение ПНЧСЖ с выраженным болевым синдромом, которое также сопровождалось покраснением кожи и зудом в данной области, затруднением дыхания. Больная была направлена для исключения IgG4-связанного сиалоаденита ПНЧСЖ в 2016 г. в возрасте 54 лет. Осмотр: двустороннее увеличение ПНЧСЖ (рис. 4).



Рис. 4. Случай 2. Увеличение поднижнечелюстных слюнных желёз

При массаже желёз отходят слизистые пробки, в полости рта после массажа слюны достаточно. В лёгких выслушиваются сухие свистящие хрипы. Офтальмологическое обследование – без видимой патологии. Сиалометрия ПНЧСЖ – 1,2 мл со слизистыми комочками в слюне. Смешанная слюна – 2,0 – 10,0 мл. Сиалография – выраженные проявления сиалодохита ПНЧСЖ (рис. 5).



Рис. 5. Случай 2. Явления сиалодохита поднижнечелюстных слюнных желёз

Биопсия малой слюнной железы – единичные участки лимфоидной инфильтрации вокруг протоков железы (рис. 6). В ацинусах отсутствуют белковые полулуния, вставочных отделов нет. Вокруг внутридольковых протоков имеются лимфоцитарные инфильтраты (до 30 – 70 клеток в очаге). Протоки выстланы кубическим эпителием, умеренно расширены. Отсутствуют «слизистые болота».

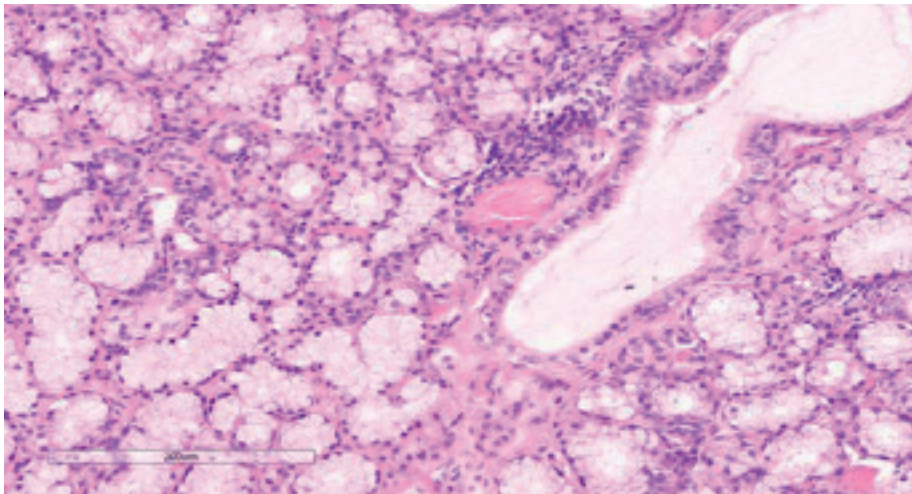


Рис. 6. Случай 2. Биоптат малой слюнной железы (X200)

Показатели биохимии крови и общего анализа крови в норме, за исключением эозинофилии (12 – 16 %). Иммунологические показатели: АНФ, АНА – иммуноблот, АНЦА, РФ – отрицательные, СРБ, С3 и С4, IgA, IgG, IgM – в нормальных пределах, IgG4 – 2,1 г/л (<1,3), IgE – 620 МЕ/мл (<100). По МСКТ легких – признаки хронического бронхита. Несмотря на незначительное повышение IgG4 в сыворотке, на основании биопсии снят диагноз IgG4-связанного сиалоаденита. Диагностирован ЭС с поражением ПНЧСЖ.

Для лечения бронхиальной астмы в разные периоды времени получала фликсотид, беротек, форадил комби (формотерол+будесонид) и супрастин при увеличении ОУЖ, а также 1 раз в неделю в/в капельно кортикостероиды. В 2022 г. в возрасте 59 лет в связи с недостаточной эффективностью проводимой терапии бронхиальной астмы пациентке был назначен антагонист рецептора IL-5 – бенрализумаб «Фазенра» со значительным улучшением течения бронхиальной астмы и эозинофильного сиалодохита: рецидивирующая припухлость околоушных желез прекратилась, но ПНЧСЖ остаются незначительно увеличенными. Эозинофилы в крови – 0 %. Данный эффект сохраняется в течение 1,5 лет лечения.

Обсуждение

ЭС – редкое заболевание, но является потенциально важной причиной развития рецидивирующей припухлости слюнных желёз.

Этиология заболевания неизвестна, но все описываемые случаи заболевания [4 – 15] часто демонстрируют сопутствующие атопические проявления у пациентов: высокий уровень IgE и эозинофилии в периферической крови у большинства больных и гистопатологическое сходство с бронхиальной астмой [16]. Гипотеза, что ЭС является аллергическим процессом, предложенная Waldbott и Shea в 1947 г. [7] и поддержанная Baer et al. в 2017 г. [11], подтверждается многочисленными исследованиями в последнее десятилетие [17 – 22]. Наличие в наших случаях аллергических заболеваний в дебюте (вазомоторный риносинусит, бронхиальная астма), повышенные цифры эозинофилов и IgE в периферической крови, а также обнаружение эозинофилов в слизистых пробках согласуются с концепцией аллергического процесса при ЭС.

Сиалодохит (воспаление протоков) трудно или невозможно дифференцировать клинически от воспаления паренхимы желёз (сиалоаденита), так как протоки могут расширяться почти во всех частях железы, что в обоих случаях будет проявляться увеличением слюнных желёз. Сиалодохит выявляется рентгенорадиологически, часто в виде сочетания локальной или генерализованной дилатации протоков и образования стриктур, классически связанных с сиалолитиазом (слюннокаменной болезнью). В то время как первые симптомы ЭС чётко связаны с эозинофильной миграцией в протоки и с формированием сгущенного секрета с дегрануляцией и агрегацией эозинофилов в виде слизистых пробок на выходе, в удаленных слюнных железах эозинофилы окружают протоки, и воспаление расширяется от окружения протоков в паренхиме [13]. Эозинофильная инфильтрация может обнаруживаться не только вокруг протоков в удалённых больших слюнных железах, но и в биоптатах малых слюнных желёз нижней губы, при этом инфильтрация плазматическими клетками, синтезирующими IgG4, будет отсутствовать [14]. Ранние исследования обнаружили, что эозинофильная цитолитическая дегрануляция не демонстрирует процесс случайного некроза и апоптоза, а скорее эозинофилы активируют свою смертельную программу, названную «внеклеточной ловушкой клеточной смерти» (extracellular trap cell death – EETosis) [19]. Эозинофильная EETosis (EETosis) в большинстве своем вызвана снижением уровня НАДФН-оксидазы, которая приводит к плазмомембранной дезинтеграции, отложению свободных эозинофильных гранул, ядерному хроматолизу и образованию цитруллинированных гистонов, известных как маркеры внеклеточных ловушек [17 – 20]. Недавние исследования также показали тесную взаимосвязь между EETosis и естественным образованием кристаллов Шарко-Лейдена [20 – 22]. Выделяемые внутриклеточные компоненты приводят к «стерильному воспалению» [18 – 22], предполагая патофизиологическую взаимосвязь между слюнными железами и EETosis.

В отечественных монографиях [23], руководствах для врачей [2] и учебных пособиях [3] и зарубежных изданиях [24, 25], посвящённых заболеваниям и повреждениям слюнных желёз, отсутствует информация по дифференциальной диагностике различных вариантов сиалодохитов. В настоящее время больные с сиалодохитами имеют различные патогенетические механизмы: врождённые дефекты протоковой системы, сиалодохиты как результат лимфогистиоцитарной инфильтрации протоков при БШ, лимфоплазмоцитарная инфильтрация паренхимы и протоков с синтезом плазматических клеток IgG4 и развитием муароподобного фиброза при IgG4-C3, развитие сиалодохита при наличии сиалолитиаза [1]. ЭС на основании публикаций случаев [5 – 12, 14 – 16] и серии больных [13] наиболее часто следует дифференцировать с сиалоаденитами при IgG4-C3, БШ, саркоидозе, реже эозинофильным гранулематозным полиангиитом и болезнью Кимура [13]. В ранее проведенных исследованиях мы подробно останавливались на клинических проявлениях и диагностике поражений слюнных желёз при БШ [26], IgG4-C3 [27], саркоидозе [28], лимфомах [29], и это нашло отражение в последнем учебном пособии по воспалительным и дистрофическим заболеваниям слюнных желёз [3]. В наших двух случаях ЭС дебютировал с атопических состояний в 25- и 39-летнем возрасте (тяжёлый вазомоторный риносинусит, бронхиальная астма) с последующим вовлечением слюнных желёз (рецидивирующие припухлости ОУЖ и ПНЧСЖ) и диагностикой характера поражения больших слюнных желёз спустя 13 и 8 лет после появления их увеличения, несмотря на длительный прием антигистаминных и кортикостероидных (КС) препаратов, что не отличается от ранее анализированных сообщений случаев ЭС [4 – 12, 14, 15] и серии больных [13], описанных в литературе. Отсутствие воспалительной активности, маркёров аутоиммунных заболеваний и повышенных уровней IgG4 в сыворотке, стоматологическое, офтальмологическое обследование и рентгенорадиологическое (сиалография, КТ-легких) и морфологическое исследования позволили легко исключить БШ, IgG4-C3, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, саркоидозом, несмотря на умеренную эозинофилию и повышенные цифры IgE в крови, которые нередко наблюдаются при этих заболеваниях. В случае 2 мы наблюдали также незначительное повышение IgG4

в периферической крови, что говорит о некоторых сходных механизмах эозинофилии при этих двух заболеваниях.

Тяжесть ЭС может быть определяющей стратегией в терапии. Массаж ОУЖ и ПНЧСЖ, диета, десенсибилизирующее антигистаминаминное, кортикостероидное (пероральная и/или ингаляционная) и хирургическое (расширение устьев протоков, полная или частичная резекция больших слюнных желёз) лечение с переменным успехом используется в лечении ЭС с атопическими проявлениями [4 – 15, 31]. Не всегда данными методами лечения удается контролировать течение ЭС [14]. Ранее проведенные исследования указывают, что 2-й тип цитокинов, включая интерлейкин 5 и 4 (IL-5 и IL-4), может играть критическую роль в патогенезе ЭС. Высокие уровни IL-5 или IL-4 обнаруживали в слюне и/или крови больных с ЭС [30], предполагая, что генно-инженерная терапия, направленная на эти цитокины, может эффективно контролировать активность и предотвращать рецидивы этого заболевания. Бенрализумаб, меполизумаб – антагонисты IL-5 – активно используются в лечении тяжёлой бронхиальной астмы, при этом значительно улучшая течение ЭС [13]. Омализумаб (гуманизированное моноклональное антитело против IgE) впервые был использован в 2013 г. [15] и курсами в 2016 – 2020 гг. у больной с длительным течением и с плохо контролируемым ответом на лечение бронхиальной астмы и ЭС без значительного улучшения, однако бенрализумаб, назначенный в 2021 г., привёл к прекращению рецидивов ЭС (больная прослежена в течение 10 месяцев без рецидивов сиалоаденита). В нашем первом случае массаж и прием КС не имели успеха в курации ЭС: сохранялись болевые приступы с припуханием до 10 – 20 раз в день ОУЖ и ПНЧСЖ с развитием побочных проявлений на фоне длительного приема глюкокортикоидов: артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, медикаментозный синдром Кушинга, выраженный остеопороз. Пациентке была начата терапия остеопороза золедроновой кислотой, планировалась терапия бенрализумабом или другим препаратом из группы антагонистов (блокаторов) IL-5 и постепенной отменой КС, однако хирурги-стоматологи настояли на хирургическом методе лечения. Ответ на правильности выбора тактики лечения будет решен при последующем динамическом наблюдении. Во 2 случае назначенная терапия бенрализумабом позволила достичь нормализации эозинофилов крови, лучшего контроля бронхиальной астмы и купирования рецидивов сиалоаденита, несмотря на остающееся незначительное увеличение ПНЧСЖ.

Заключение

ЭС является редкой причиной стойкого рецидивирующего увеличения больших слюнных желез (ОУСЖ и/или ПНЧСЖ), однако требует дифференциальной диагностики с широким спектром заболеваний, таких как БШ, IgG4-СЗ, саркоидоз, эозинофильный гранулематозный полиангиит, болезнь Кимура и др. Знание о данной варианте сиалодохита необходимо в первую очередь врачам стоматологам, а также пульмонологам, аллергологам, ревматологам, так как заболевание имеет характерный патогенез, ассоциированный с активацией эозинофилов, их инфильтрацией в первую очередь протоков больших слюнных желёз, эозинофилией, повышенным синтезом IgE и часто связанный с сопутствующими атопическими (аллергическими) заболеваниями, такими как бронхиальная астма, вазомоторный риносинусит. При тяжелом течении ЭС, также торпидном к стандартным методам лечения междисциплинарно можно применить современные методы терапии, включающие генно-инженерные препараты – антагонисты IL-5.

Литература

1. Lee L.I., Pawar R.R., Whitley S., Makdissi J. Incidence of different causes of benign obstruction of the salivary glands: retrospective analysis of 493 cases using fluoroscopy and subtraction sialography. *Br.J.Oral. Maxillofac Surg.* 2015, 53: 54 – 57. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.09.017>.
2. Афанасьев В.В. Слюнные железы. Болезни и травмы. Руководство для врачей. «ГЭОТАР-Медиа», Москва. 2012: 1 – 295.

3. Панин А.М. Хирургическая стоматология. Воспалительные и дистрофические заболевания слюнных желёз. Учебное пособие. (под ред. А. М. Панина). «Литтерра». Москва. 2020: 1 – 236. ISBN 978-5-4235-0354-3.
4. Zhu W.X., Chen Y., Liu D.G., Yu G.Y. Eosinophilic Sialodochitis: A Type of Chronic Obstructive Sialoadenitis Related to Allergy. *Laryngoscope*. 2021; 131 (3): 800 – 806. doi: 10.1002/lary.28772.
5. Dinca O.M., Didileku A.C., Vladan G.C., Bucur M.B., Padurariu L.C., Bucur A. Eosinophilic sialodochitis: a case report of a rare disease. *Rom.J.Morphol.Embryol*. 2021; 62 (2): 621 – 624. doi:10.47162/RJME.62.2.32.
6. Kussmaul I. Recurrent salivary gland tumor due to chronic fibrotic inflammation of Stensen's ducts [Anfallsweise auftretende Speichelgeschwulst in Folge von chronischer eitrig-fibrinoeser Entzündung des Stenonschen Ganges. *Berlin Klin.Wschr*. 1879; 15: 209 – 211.
7. Waldbott G., Shea J. Allergic parotitis. *J.Allergy*. 1947; 18 (1): 51 –54. doi: 10.1016/0021-8707(47)90067-1
8. Ogawa T., Yoshitaki R., Lida S., Takigami K., Mori M., Yamaguchi Y., Tsuda Y. Two cases of sialodochitis fibrinosa (Kussmaul's disease). *Japanese Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*.1995; 41 (6): 549 – 551.
9. Darling M.R., Phillips V.M., Erasmus J.H. Bilateral submandibular salivary gland swelling-A report of chronic sialodochitis with eosinophilia. *SADJ*; 57 (3): 104 – 106.
10. Frati F., Boccardo R., Scurati S., Gelardi M., Incorvaia C. Idiopathic eosinophilic parotitis in an eight year-old boy. A case report. *Journal of Medical Case Report*. 2011; 5: 385. doi: 10.1186/1752-1947-5-385.
11. Baer A.N., Okuhama A., Eisele D.W., Tversky J.R., Gniadek T.J. Eosinophilic sialodochitis: redefinition of “allergic parotitis” and “sialodochitis fibrinosa”. *Oral Dis*. 2017; 23 (7): 840 – 848. doi: 10.1111/odi.12595.
12. Robles B.J.F., Avarez B.B., Sanchinel A.A.S., Andrus R.F., Malpartida M.E., Giraldes C.R., Verdejo F.L., Argumanez C.M., Pimiento J.A.P., Menendes C.B., Alcazar L.F.V., Sanchez J.L.A., Palop M.J., Tundidor H.G., Esteban J.C., Sanz J.S., Mateos C.B., Zaragoza C.M.I., Mendoza J.B.M. Sialodochitis fibrinosa (kussmaul disease) report of 3 cases and literature review. *Medicine*. 2016; 95 (42): 1 – 5. doi: 10.1097/MD.0000000000005132.
13. Carey B., O'Neill N., Drown J., Escudier M., Yullah E., Beneng K., Odel E., Thomas B., Haque R. Eosinophilic sialodochitis: an emerging atopic condition. *Oral Dis*. 2022; 28 (3): 648 – 656. doi: 10.1111/odi.13821.
14. Sano T., Miyta J., Sano A., Ono Y., Tanaka Y., Matsucuma S., Ueki S., Kawana A. Eosinophilic sialoadenitis in patient with severe asthma: a case report. *Asia Pac.Allergy*. 2021; 11 (3): 1 – 7. doi:10.5415/apallergy.2021.11.e29.
15. Gonzales O., Picado C., Arismandi E., Alobid I., Ramirez J., Valero A., Bobolea I. Eosinophilic Sialodochitis: A Rare Comorbidity of Severe Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2023; 33 (2): 139 – 140. doi:10.18176/jiaci.0817.
16. Okuda M., Ogami Y., Unno T. Sialodochitis fibrinosa(Kussmaul). *Jibi to Rinsho Otologia Fucuoka*. 1975; 21: 635 – 639. Article in Japanese.
17. Fucuchi M., Miybe Y., Furutani C., Saga T., Moritoki Y., Yamada T., Weller P.F., Ueki S. How to detect eosinophil ETosis(EETosis) and extracellular traps. *Allergol.Int*. 2021; 70: 19 –29. doi: 10.1016/j.alit.2020.10.002.
18. Ueki S., Konno Y., Takeda M., Morioki Y., Hirokawa M., Matsuwaki Y., Honda K., Ohta N., Yamamoto S., Takagi Y., Wada A., Weller P.F. Eosinophil extracellular trap cell death-derived DNA traps: their presence in secretions and functional attributes. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016; 137: 258 –267. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.041.
19. Ueki S., Melo R.C., Chiran I., Spencer L.A., Dvorak A.M., Weller P.F. Eosinophil extracellular DNA trap cell death mediates lytic release of free secretion-competent eosinophil granules in humans. *Blood*. 2013; 121: 2074 –2083. doi: 10.1182/blood-2012-05-432088.
20. Ueki S., Tokunaga T., Melo RCN., Saito H., Honda K., Fucushi M., Konno Y., Takeda M., Yamamoto Y., Hirokawa M., Fujieda S., Spencer LA., Weller PF. Charcot-Leyden crystal formation is closely associated with eosinophil extracellular trap cell death. *Blood*. 2018; 132: 2183 – 2187. doi: 10.1182/blood-2018-04-842260.
21. Melo RCN., Wang H., Silva TR., Imoto Y., Fujieda S., Fukuchi M., Miybe Y., Hirokawa M., Ueki S.,Weller PF. Galectin-10, the protein that forms Charcot-Leyden crystals, is not stored in granules but resides in the peripheral cytoplasm of human eosinophils. *J.Leukoc.Biol*. 2020; 108: 139 – 149. doi: 10.1002/JLB.3AB0220-311R.

22. Kawamura Y., Ikeda R., Hori T., Sasaki T., Miyabe Y., Fukuchi M., Sakamoto K., Ohta N., Kawase T., Katori Y., Ueki S. Sialodochitis fibrinosa: salivary duct obstruction by eosinophil extracellular traps? *Oral. Dis.* 2020; 26: 1459 – 1463. doi:10.1111/odi.13434.
23. Ромачёва И.Ф., Юдин Л.А., Афанасьев В.В., Морозов А.Н. Заболевания и повреждения слюнных желёз. Москва. «Медицина». 1987: 1 – 237.
24. Marx R.E., Stern D. *Oral and Maxillofacial Pathology: A Rationale for Diagnosis and Treatment*. Second Edition, Volume I, II. Quintessence Publishing Co, Inc 2012: 1 – 980. ISBN 978-0-86715-512-9.
25. Myers E.N., Ferris R.L. Editors. *Salivary Gland Disorders*. 2007: 1 – 517. Springer. ISBN 978-3-540-47070-0. Springer Berlin Heidelberg New York.
26. Сафонова Т.Н., Васильев В.И., Лихванцева В.Г. Синдром Шёгрена. Руководство для врачей. Издательство Московского Университета. 2013: 1 – 597. ISBN: 978-5-19-010836-1.
27. Васильев В.И., Сокол Е.В., Родионова Е.Б., Пальшина С.Г., Александрова Е.Н., Раденска-Лоповок С.Г., Пробатова Н.А., Кокосадзе Н.В., Ковригина А.М., Сафонова Т.Н., Боровская А.Б., Гайдук И.В. Связанные с IgG-4 поражения слюнных желёз. *Тер. арх.* 2015; 87 (8): 92 – 102. doi:10.17116/terarkh201587892-102.
28. Васильев В.И., Логвиненко О.А., Симонова М.В., Сафонова Т.Н. Развитие сухого синдрома при саркоидозе с поражением слюнных и слёзных желёз. *Тер. арх.* 2005; 1: 62 – 67.
29. Васильев В.И., Гайдук И.В., Пальшина С.Г., Городецкий В.Р., Сокол Е.В., Родионова Е.Б., Бурцева М.В., Шорникова Н.С., Пробатова Н.Н., Кокосадзе Н.В., Павловская А.И., Купрышина Н.А., Сафонова Т.Н. Первичные онкогематологические заболевания, дебютирующие с поражения больших слюнных желёз в ревматологической практике. *Современная ревматология*. 2019; 13 (1): 44 – 51. <https://cyberleninka.ru/article/n/pervichnye-onkogematologicheskie-zabolevaniya-debyutiruyuschie-s-porazheniya-bolshih-slyunnyh-zhelez-v-revmatologicheskoy-praktike>
30. Chicamatsu K., Shino M., Fukudo Y., Sakakura K., Furuya N. Recurring bilateral parotid gland swelling two cases of sialodochitis fibrinosa. *J.Laryngol.Otol.* 2006; 120: 330 – 333. doi:10.1017/S0022215106000296.
31. Hayashi K., Onda T., Ochara H. et al. Case of suspected sialodochitis fibrinosa. *Bull. Tokyo Dent Coll.* 2016; 57: 91 – 96. doi:10.2209/tdpublication.2015-0028.

References

1. Lee L.I., Pawar R.R., Whitley S., Makdissi J. Incidence of different causes of benign obstruction of the salivary glands: retrospective analysis of 493 cases using fluoroscopy and subtraction sialography. *Br.J.Oral. Maxillofac Surg.* 2015, 53: 54 – 57. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.09.017>.
2. Afanas'ev V.V. *Sljunnye zhelezy. Bolezni i travmy. Rukovodstvo dlja vrachej.* «GJeOTAR-Media», Moskva. 2012: 1 – 295.
3. Panin A.M. *Hirurgicheskaja stomatologija. Vospalitel'nye i distroficheskie zabolevaniya sljunnyh zheljoz. Uchebnoe posobie.* (pod red. A. M. Panina). «Litterra». Moskva. 2020: 1 – 236. ISBN 978-5-4235-0354-3.
4. Zhu W.X., Chen Y., Liu D.G., Yu G.Y. Eosinophilic Sialodochitis: A Type of Chronic Obstructive Sialoadenitis Related to Allergy. *Laryngoscope.* 2021; 131 (3): 800 – 806. doi: 10.1002/lary.28772.
5. Dinca O.M., Didilescu A.C., Vladan G.C., Bucur M.B., Padurariu L.C., Bucur A. Eosinophilic sialodochitis: a case report of a rare disease. *Rom.J.Morphol.Embryol.* 2021; 62 (2): 621 – 624. doi:10.47162/RJME.62.2.32.
6. Kussmaul I. Recurrent salivary gland tumor due to chronic fibrotic inflammation of Stensen's ducts [Anfallsweise auftretende Speichelgeschwulst in Folge von chronischer eitrig-fibrinoeser Entzündung des Stenonschen Ganges. *Berlin Klin.Wschr.* 1879; 15: 209 – 211.
7. Waldbott G., Shea J. Allergic parotitis. *J.Allergy.* 1947; 18 (1): 51 – 54. doi: 10.1016/0021-8707(47)90067-1.
8. Ogawa T., Yoshitaki R., Lida S., Takigami K., Mori M., Yamaguchi Y., Tsuda Y. Two cases of sialodochitis fibrinosa (Kussmaul's disease). *Japanese Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 1995; 41 (6): 549 – 551.
9. Darling M.R., Phillips V.M., Erasmus J.H. Bilateral submandibular salivary gland swelling-A report of chronic sialodochitis with eosinophilia. *SADJ;* 57 (3): 104 – 106.
10. Frati F., Boccardo R., Scurati S., Gelardi M., Incorvaia C. Idiopathic eosinophilic parotitis in an eight year-old boy. A case report. *Journal of Medical Case Report.* 2011; 5: 385. doi: 10.1186/1752-1947-5-385.

11. Baer A.N., Okuhama A., Eisele D.W., Tversky J.R., Gniadek T.J. Eosinophilic sialodochitis: redefinition of “allergic parotitis” and “sialodochitis fibrinosa”. *Oral Dis.* 2017; 23 (7): 840 – 848. doi: 10.1111/odi.12595.
12. Robles B.J.F., Alvarez B.B., Sanchinel A.A.S., Andrus R.F., Malpartida M.E., Giraldez C.R., Verdejo F.L., Argumanez C.M., Pimiento J.A.P., Menendes C.B., Alcazar L.F.V., Sanchez J.L.A., Palop M.J., Tundidor H.G., Esteban J.C., Sanz J.S., Mateos C.B., Zaragoza C.M.I., Mendoza J.B.M. Sialodochitis fibrinosa (kussmaul disease) report of 3 cases and literature review. *Medicine* 2016; 95 (42): 1 – 5. doi: 10.1097/MD.0000000000005132.
13. Carey B., O’Neill N., Drown J., Escudier M., Yullah E., Beneng K., Odel E., Thomas B., Haque R. Eosinophilic sialodochitis: an emerging atopic condition. *Oral Dis.* 2022; 28 (3): 648 – 656. doi: 10.1111/odi.13821.
14. Sano T., Miyta J., Sano A., Ono Y., Tanaka Y., Matsucuma S., Ueki S., Kawana A. Eosinophilic sialoadenitis in patient with severe asthma: a case report. *Asia Pac. Allergy.* 2021; 11 (3): 1 – 7. doi:10.5415/apallergy.2021.11.e29.
15. Gonzales O., Picado C., Arismandi E., Alobid I., Ramirez J., Valero A., Bobolea I. Eosinophilic Sialodochitis: A Rare Comorbidity of Severe Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023; 33 (2): 139 – 140. doi:10.18176/jiaci.0817 .
16. Okuda M., Ogami Y., Unno T. Sialodochitis fibrinosa (Kussmaul). *Jibi to Rinsho Otologia Fucuoaka.* 1975; 21: 635 – 639. Article in Japanese.
17. Fucuchi M., Miybe Y., Furutani C., Saga T., Moritoki Y., Yamada T., Weller P.F., Ueki S. How to detect eosinophil ETosis (EETosis) and extracellular traps. *Allergol.Int.* 2021; 70: 19–29. doi: 10.1016/j.alit.2020.10.002.
18. Ueki S., Konno Y., Takeda M., Morioki Y., Hirokawa M., Matsuwaki Y., Honda K., Ohta N., Yamamoto S., Takagi Y., Wada A., Weller P.F. Eosinophil extracellular trap cell death-derived DNA traps: their presence in secretions and functional attributes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137: 258 – 267. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.041.
19. Ueki S., Melo R.C., Chiran I., Spencer L.A., Dvorak A.M., Weller P.F. Eosinophil extracellular DNA trap cell death mediates lytic release of free secretion-competent eosinophil granules in humans. *Blood.* 2013; 121: 2074 –2083. doi: 10.1182/blood-2012-05-432088.
20. Ueki S., Tokunaga T., Melo RCN., Saito H., Honda K., Fucushi M., Konno Y., Takeda M., Yamamoto Y., Hirokawa M., Fujieda S., Spencer LA., Weller PF. Charcot-Leyden crystal formation is closely associated with eosinophil extracellular trap cell death. *Blood.* 2018; 132: 2183 – 2187. doi: 10.1182/blood-2018-04-842260.
21. Melo RCN., Wang H., Silva TR., Imoto Y., Fujieda S., Fukuchi M., Miybe Y., Hirokawa M., Ueki S., Weller PF. Galectin-10, the protein that forms Charcot-Leyden crystals, is not stored in granules but resides in the peripheral cytoplasm of human eosinophils. *J.Leukoc.Biol.* 2020; 108: 139 – 149. doi: 10.1002/JLB.3AB0220-311R.
22. Kawamura Y., Ikeda R., Hori T., Sasaki T., Miyabe Y., Fukuchi M., Sakamoto K., Ohta N., Kawase T., Katori Y., Ueki S. Sialodochitis fibrinosa: salivary duct obstruction by eosinophil extracellular traps? *Oral. Dis.* 2020; 26: 1459 – 1463. doi:10.1111/odi.13434.
23. Romachjova I.F., Judin L.A., Afanas’ev V.V., Morozov A.N. Zabolevanija i povrezhdenija sljunnyh zheljz. Moskva. «Medicina». 1987: 1 –237.
24. Marx R.E., Stern D. *Oral and Maxillofacial Pathology: A Rationale for Diagnosis and Treatment.* Second Edition, Volume I, II. Quintessence Publishing Co, Inc 2012: 1 – 980. ISBN 978-0-86715-512-9.
25. Myers E.N., Ferris R.L. Editors. *Salyvary Gland Disorders.* 2007: 1 –517. Springer. ISBN 978-3-540-47070-0. Springer Berlin Heidelberg New York.
26. Safonova T.N., Vasil’ev V.I., Lihvanceva V.G. *Sindrom Shjogrena. Rukovodstvo dlja vrachej.* Izdatel’stvo Moskovskogo Universiteta. 2013: 1 – 597. ISBN: 978-5-19-010836-1.
27. Vasil’ev V.I., Sokol E.V., Rodionova E.B., Pal’shina S.G., Aleksandrova E.N., Radenska-Lopovok S.G., Probatova N.A., Kokosadze N.V., Kovrigina A.M., Safonova T.N., Borovskaja A.B., Gajduk I.V. Svjazannye s IgG-4 porazhenija sljunnyh zheljz. *Ter.arh.* 2015; 87 (8): 92 – 102. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587892-102>
28. Vasil’ev V.I., Logvinenko O.A., Simonova M.V., Safonova T.N. Razvitie suhogo sindroma pri sarkoidoze s porazheniem sljunnyh i sljoznyh zheljz. *Terapevicheskij arhiv.* 2005; 1: 62 – 67.

29. Vasil'ev V.I., Gajduk I.V., Pal'shina S.G., Gorodeckij V.R., Sokol E.V., Rodionova E.B., Burceva M.V., Shornikova N.S., Probatova N.N., Kokosadze N.V., Pavlovskaja A.I., Kupryshina N.A., Safonova T.N. Pervichnye onkogematologicheskie zabolevaniya, debjutiruyushhie s porazheniya bol'shikh sljunnyh zhelez v revmatologicheskoy praktike. *Sovremennaja revmatologija*. 2019; 13 (1): 44 – 51. <https://cyberleninka.ru/article/n/pervichnye-onkogematologicheskie-zabolevaniya-debyutiruyushchie-s-porazheniya-bolshih-slyunnyh-zhelez-v-revmatologicheskoy-praktike>

30. Chicamatsu K., Shino M., Fukudo Y., Sakakura K., Furuya N. Recurring bilateral parotid gland swelling two cases of sialodochitis fibrinosa. *J.Laryngol.Otol*. 2006; 120: 330 – 333. doi:10.1017/S0022215106000296.

31. Hayashi K., Onda T., Ochara H. et al. Case of suspected sialodochitis fibrinosa. *Bull. Tokyo Dent Coll*. 2016; 57: 91 – 96. doi:10.2209/tdpublication.2015-0028.

Сведения об авторах

ВАСИЛЬЕВ В.И. – д.м.н., профессор, врач-ревматолог ООО «Ревмоцентр», Россия, Москва. Контактный телефон: +7-926-246-50-15.

VASILIEV V.I. – Doctor of Medical Sciences, Professor, rheumatologist LLC "Revmotsentr", Russia, Moscow. Phone: +7-926-246-50-15.

ПАЛЬШИНА С.Г. – к.м.н., врач-ревматолог ООО «Ревмоцентр», Россия, Москва. Контактный телефон: +7-919-776-59-61.

PALSHINA S.G. – Ph.D., rheumatologist LLC "Revmotsentr", Russia, Moscow. Phone: +7-919-776-59-61.

ШОРНИКОВА Н.С. – к.м.н., врач-ревматолог, глав. врач ООО «Ревмоцентр», Россия, Москва. Контактный телефон: +7-910-446-56-69.

SHORNIKOVA N.S. – Ph.D., rheumatologist, head of Revmotsentr LLC, Russia, Moscow. Phone: +7-910-446-56-69.

АЛЕКСАНДРОВА Е.Н. – д.м.н., профессор, зав. лабораторией ООО «Ревмоцентр», Россия, Москва. Контактный телефон: +7-910-482-48-09.

ALEXANDROVA E.N. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of laboratory of Revmotsentr LLC, Russia, Moscow. Phone: +7-910-482-48-09.

ГАЙДУК И.В. – к.м.н., доцент кафедры слизистой полости рта МГСМУ им. А.И. Евдокимова, Россия, Москва. Контактный телефон: +7-916-118-74-76.

GAIDUK I.V. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oral Mucosa, Moscow State Medical University named after A.I.Evdokimova, Russia, Moscow. Phone: +7-916-118-74-76.

КОНДРАТЬЕВА Т.Т. – д.м.н., «Pathologica Service», Россия, Москва. Контактный телефон: +7-903-284-26-39.

KONDRATYEVA T.T. – Doctor of Medical Sciences "Pathologica Service", Russia, Moscow. Phone: +7-903-284-26-39.

НОВИКОВ А.А. – д.м.н., зав. лаб. иммунологии НКМЦ им. Логина А.С., Россия, Москва. Контактный телефон: +7-909-686-77-22.

NOVIKOV A.A. – Doctor of Medical Sciences, Head of Lab. Immunology NKMC named after A.S. Loginov, Russia, Moscow. Phone: +7-909-686-77-22.