

## Дифференциальная диагностика болезни Эрдгейма—Честера и заболеваний, связанных с IgG4

В.И. ВАСИЛЬЕВ<sup>1</sup>, Е.В. СОКОЛ<sup>1</sup>, Н.В. КОКОСАДЗЕ<sup>2</sup>, А.И. ПАВЛОВСКАЯ<sup>2</sup>, Д.В. КОМОВ<sup>2</sup>, С.Г. ПАЛЬШИНА<sup>1</sup>, О.В. МУХОРТОВА<sup>3</sup>, Т.Н. САФОНОВА<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Минздрава России, Москва, Россия; <sup>3</sup>ФГБУ «НИИ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева», Москва, Россия; <sup>4</sup>ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва, Россия

### Аннотация

Описан первый случай диагностики в России системного гистиоцитоза — болезни Эрдгейма—Честера у 65-летнего мужчины, длительно получавшего терапию по поводу болезни Ормонда (идиопатического ретроперитонеального фиброза). Приведены данные литературы по патогенетическим звеньям, сходству многих клинических, лабораторных и морфологических характеристик этих двух иммуновоспалительных заболеваний, освещены вопросы дифференциальной диагностики. Показано, что проведение инвазивных процедур с тщательным морфологическим/иммуноморфологическим исследованием биоптатов пораженных тканей является необходимым условием для правильной постановки диагноза.

*Ключевые слова:* болезнь Эрдгейма—Честера, идиопатический ретроперитонеальный фиброз, заболевания, связанные с IgG4, нелангергансо-клеточный гистиоцитоз, болезнь Ормонда, мутация BRAFV600E.

### The differential diagnosis of Erdheim-Chester disease and IgG4-related diseases

V.I. VASILYEV<sup>1</sup>, E.V. SOKOL<sup>1</sup>, N.V. KOKOSADZE<sup>2</sup>, A.I. PAVLOVSKAYA<sup>2</sup>, D.V. KOMOV<sup>2</sup>, S.G. PALSHINA<sup>1</sup>, O.V. MUKHORTOVA<sup>3</sup>, T.N. SAFONOVA<sup>4</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; <sup>3</sup>A.N. Bakulev Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia; <sup>4</sup>Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

The paper describes Russia's first diagnosed case of Erdheim—Chester disease (systemic histiocytosis) in a 65-year-old man who has been long treated for Ormond's disease (idiopathic retroperitoneal fibrosis). It also gives the data available in the literature on the pathogenetic components of these diseases and on the similarity of many clinical, laboratory, and morphological characteristics of these two immunoinflammatory diseases and covers the issues of their differential diagnosis. Invasive procedures with a careful morphological/immunomorphological examination of biopsy specimens obtained from affected tissues are shown to be necessary for accurate diagnosis.

*Keywords:* Erdheim—Chester disease, idiopathic retroperitoneal fibrosis, IgG4-related diseases, non-Langerhans cell histiocytosis, Ormond's disease, BRAFV600E mutation.

АД — артериальное давление  
БЭЧ — болезнь Эрдгейма—Честера  
ГКС — глюкокортикостероиды  
ИГХИ — иммуногистохимическое исследование  
КТ — компьютерная томография  
ЛУ — лимфатические узлы  
МСКТ — мультиспиральная КТ

ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография  
РФП — радиофармпрепарат  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
IgG4-СЗ — заболевания, связанные с IgG4  
IgG4-ССЗ — системное заболевание, связанное с IgG4  
IL — интерлейкин  
INF — интерферон

Болезнь Эрдгейма—Честера (БЭЧ) и болезни, связанные с IgG4 (IgG4-СЗ), относятся к мультисистемным воспалительным заболеваниям неизвестной этиологии. БЭЧ — редкий нелангергансо-клеточный гистиоцитоз, описанный впервые Jakob Erdheim и William Chester в 1930 г. [1]. Приблизительно от 500 до 550 случаев сообщены в англоязычной литературе, однако количество вновь диагностируемых случаев в мире значительно возросло в последние 2 года [2]. Исторически БЭЧ считается различной степени агрессивности гистиоцитарным нарушением неизвестного происхождения с плохим ответом на терапию. Клиническая картина заболевания зависит от распространенности и тяжести органных поражений. Заболевание первоначально поражает кости, но может вовлекать любой орган и ткани с многообразными клиническими проявлениями, с колебаниями от бессимптомных поражений костей к мультисистемным угрожающим жизни формам, вызывая трудности при постановке диагно-

за у различных специалистов [3—5]. Патологические отличительные признаки БЭЧ представлены ксантогранулематозными инфильтратами из пенистых гистиоцитов CD68<sup>+</sup>/CD1a<sup>-</sup>/S100, окруженных фиброзом [6]. Этиология и патогенез БЭЧ недостаточно изучены и его классификация как опухолевого или воспалительного заболевания остается спорным вопросом [6—8]. Локальный и системный провоспалительный цитокин-хемокиновый профиль, который, по-видимому, связан с восстановлением и активацией гистиоцитов в поражениях при БЭЧ, характеризуется повышенными уровнями интерферона (INF)- $\alpha$ , интерлейкина (IL)-12, моноцитхемотаксического белка 1-го типа в сыворотке и высокой экспрессией IL-6 в пораженных тканях, тогда как уровни IL-4 и IL-7 снижены [7, 9]. BRAF — участник RAF серинтеонинкиназы (включая CRAF и ARAF), которые играют важную роль в митогенактивированной протеинкиназы сигнальном пути (каскаде RAS-RAF-МЕК-ERK) [10]. H. Davies и

соавт. [11] обнаружили мутацию гена *BRAF* у 5–10% больных с опухолевыми образованиями и у 66% больных меланомой. Недавнее выявление BRAFV600E при БЭЧ [12] впервые идентифицировало онкогенные перестройки при этом нарушении. Частота мутаций BRAFV600E при БЭЧ колеблется от 38 до 68% в большинстве сообщений, но недавно при использовании высокочувствительной техники обнаружена 100% мутация у 18 из 18 больных [13, 14]. Дополнительно онкогенную мутацию NRASQ61R обнаружили у больного БЭЧ, что дало основание вывести на первый план значение митогенактивированной протеинкиназы сигнального пути в его патогенезе [15]. Возрастающий интерес к пониманию механизмов, лежащих в основе заболевания, стимулирует исследователей к использованию новых биологических агентов, включая и ингибиторов BRAF у больных с ранее неблагоприятным прогнозом [16]. Созданное мультидисциплинарным консенсусом на I Международном симпозиуме по БЭЧ руководство по клиническим, лабораторным, рентгенорадиологическим проявлениям и лечению заболевания улучшит диагностику и облегчит проведение новых научных исследований при этом нарушении [6]. До недавнего времени различные редко описываемые опухолеподобные поражения (болезнь Микулича, опухоль Кютнера, болезнь Ормонда, тиреоидит Риделя, псевдотумор глазниц, идиопатический ретроперитонеальный фиброз и др.) в настоящее время объединены в так называемую группу IgG4-C3 [17]. При наличии двух пораженных органов и более диагностируется системное заболевание, связанное с IgG4 (IgG4-CC3). Это понятие используется для обозначения группы болезней, имеющих два сходных признака. Первый — серологический: повышение концентрации фракции IgG4 в сыворотке. Второй — гистологический: формирование в различных органах и тканях инфильтрации с большим содержанием плазматических клеток, секретирующих IgG4, эозинофилов, с развитием фибросклероза и облитерирующего флебита [17–20]. Частота последних двух признаков может варьировать в зависимости от пораженных органов. При IgG4-CC3, как и при БЭЧ, могут быть вовлечены практически любые органы: слезные/слонные железы, поджелудочная железа, печень и желчевыводящие пути, лимфатические узлы (ЛУ), почки, кости, забрюшинное пространство и т.д. Заболевание может прогрессировать медленно, но и дебютировать с угрожающего жизни состояния [21]. Таким образом, IgG4-C3 могут иметь сходные проявления с саркоидозом, гистиоцитозами, болезнью Шегрена и другими системными заболеваниями, которые поражают все органы системы, но имеют отчетливые гистологические проявления согласно вовлеченным органам [22]. Различные иммуноопосредованные механизмы способствуют развитию фиброинфильтративного процесса при IgG4-C3. Предполагают, что IgG4-C3 могут представлять прототип Т-клеточно-опосредованного аутоиммунного заболевания, при котором роль аутоантител не является центральной в патогенезе. Переключение к IgG4 и IgE является характеристикой иммунного ответа Th<sub>2</sub>. Эозинофилия и повышенные уровни IgE в сыво-

ротке, наблюдаемые у 40% больных с IgG4-C3, также опосредованы цитокинами Th<sub>2</sub> [23]. Пораженные IgG4 ткани проявляют высокую экспрессию цитокинов Th<sub>2</sub>; IL-4, IL-5, IL-13, INF-γ [24, 25]. Регуляторные клетки Foxp3+T наблюдаются в пораженных тканях при IgG4-C3, чем объясняется повышение уровня IL-10 и трансформирующего β-фактора роста [26]. Ряд авторов наблюдали повышенное количество как Th<sub>2</sub><sup>+</sup>, так и T-регуляторных клеток IgG4-C3 в крови [27]. Пораженные ткани, связанные с IgG4-C3, являются результатом удивительной экспансии фибробластов. Развернутые стадии заболевания характеризуются тяжелым фиброзом [26]. Этот фиброз вызывается пролонгированной индукцией IL-13, который является сильным стимулятором фиброза и центральным цитокином в дифференциальном пути Th<sub>2</sub>, либо IgG4-C3 являются результатом патологической активации пути Th<sub>1</sub> или Th<sub>2</sub> иммунной системы остается установить. Экспертами в области патологии, ревматологии, аллергологии, иммунологии, нефрологии, онкологии, офтальмологии, хирургии и пульмонологии после I Международного симпозиума по IgG4-C3 (2011 г.), подготовлены рекомендации по номенклатуре этого состояния и индивидуальные проявления поражений органов систем [28]. Больные с БЭЧ и IgG4-CC3 могут иметь сходные клинико-лабораторные, рентгенорадиологические и морфологические проявления заболевания и обращаться к специалистам различного профиля в зависимости от превалирования органного поражения. Использование рекомендаций, опубликованных экспертами по БЭЧ и IgG4-C3, будут способствовать изучению патогенеза, улучшению диагностики и лечения этих заболеваний. Трудности, возникающие при проведении дифференциальной диагностики этих состояний, представлены в описании первого случая диагностики БЭЧ в России, выявленного на основании предложенных международных критериев этих заболеваний.

**Описание клинического случая.** Пациент Ш., 65 лет, обратился в НИИР в марте 2015 г. с жалобами на слабость и утомляемость, периодически возникающую фебрильную лихорадку, снижение массы тела до 10 кг за год и выраженную отечность век.

Из анамнеза: перенес холецистэктомии в 2011 г., наблюдался в поликлинике по поводу ишемической болезни сердца, атеросклероза аорты и коронарных артерий, гипертонической болезни I стадии; аллергологический анамнез без особенностей, наследственность не отягощена. Больным себя считает с марта 2014 г., когда по поводу нарастающей слабости, периодического повышения температуры тела и артериального давления (АД) до 170/100 мм рт.ст. обратился в поликлинику по месту жительства. При компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства и органов малого таза с внутривенным контрастным усилением омнипаком 350–100 мл выявлены признаки калликопиелозктазии обеих почек (более выражено справа), инфильтративные изменения стенок лоханок в верхней трети обеих мочеточников, выраженные инфильтративные изменения паранефральной клетчатки с обеих сторон, лимфаденопатия брыжейки тонкой кишки с перифокальной инфильтрацией клетчатки. В легких патологических изменений не выявлено. С диагнозом: болезнь Ормонда наблюдался у уролога и получал терапию 20–30 мг преднизолона. При лабораторном обследовании выявлялась умеренная воспалительная активность: л. (11–15)·10<sup>9</sup>/л; СОЭ 36–68 мм/ч, α<sub>1</sub>-глобулины 7,4% (норма 2,3–6,4%), С-реактивный белок 15,1–35,6 г/л; незначительная гипергаммаглобулинемия до 20% (норма 11–18%) в отсутствие в крови ревматоидного фактора (РФ) и онкомаркеров (ПСА, СА-19–9 и РЭА). Заболевание протекало волнообразно, но в январе 2015 г. у больного появился отек век и стал нарастать экзофтальм. Больной направлен на консультацию в НИИР. При осмотре: кожа век пигментирована. На веках ксантелазмы различной величины (см. рис. 1 на цв. вклейке). Лагофтальм 3 мм справа и 4 мм слева. Ограничение подвижности глазных яблок во всех отведе-

#### Сведения об авторах:

*Сокол Евгения Владимировна* — асп. лаб. интенсивной терапии ревматических заболеваний НИИР им. В.А. Насоновой

*Кокосадзе Наталия Валерьевна* — к.м.н., с.н.с. отд. патологической анатомии опухолей человека РОНЦ им. Н.Н. Блохина

*Павловская Алла Ивановна* — к.м.н., в.н.с. отд. патологической анатомии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина

*Комов Дмитрий Владимирович* — д.м.н., зав. диагностическим отделением РОНЦ им. Н.Н. Блохина, проф., засл. деят. наук России

*Пальшина Светлана Геннадьевна* — к.м.н., м.н.с. лаб. интенсивной терапии ревматических заболеваний НИИР им. В.А. Насоновой

*Мухортова Ольга Валентиновна* — д.м.н., с.н.с. отд. ядерной диагностики Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева

*Сафонова Татьяна Николаевна* — к.м.н., в.н.с. отд. ния терапевтической офтальмологии и офтальмофармакологии НИИ глазных болезней

#### Контактная информация:

*Васильев Владимир Иванович* — д.м.н., проф., в.н.с. лаб. интенсивной терапии ревматических заболеваний НИИР РАМН им. В.А. Насоновой; 115522 Москва, Каширское шоссе, 34а; e-mail: nsshornikova@gmail.com

ниях. Конъюнктивит век, переходных и полулунных складок отечны. Складка бульбарной конъюнктивы вдоль всего края нижнего века с двух сторон. Слезный ручей невысокий, ток слезы замедлен. Пальпебральные доли слезных желез увеличены в размерах, отечны, сосуды резко расширены. Другие органы без особенностей. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) щитовидной железы выявлены диффузные изменения по типу хронического тиреоидита. Уровни гормонов щитовидной железы в пределах нормы, антитела к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе не выявлялись. По данным магнитно-резонансной томографии головного мозга и глазниц, картина выраженного двустороннего экзофтальма, который может соответствовать периневральной форме идиопатического псевдотумора глазничной клетчатки с воспалительно-отечными (реактивными?) изменениями слезных желез и мышц глазниц. Исследование с использованием ядерного магнитного резонанса головы выявило единичные мелкие очаги в белом веществе головного мозга, вероятно, сосудистого генеза. КТ брюшной полости и забрюшинного пространства. В полости перикарда определяется незначительное количество жидкости, шириной в области переднего листка до 0,7 см. Печень умеренно увеличена в размерах, структура и плотность ее не изменены. Отмечаются выраженное уплотнение и тяжесть паранефральной клетчатки, обе почечные ножки на этом фоне дифференцируются нечетко. На уровне L<sub>II</sub>—L<sub>IV</sub> аорта муфтообразно окружена мягкоткаными структурами, толщина которых достигает 1,2 см. Подобного характера изменения определяются и в области нисходящей аорты на уровне T<sub>IX</sub>—T<sub>X</sub>. Кпереди от тел нижнегрудных позвонков визуализируется стекающийся инфильтрат толщиной до 1,3 см. В брыжейке тонкой кишки множество увеличенных до 1,8×1,6 см ЛУ без четких контуров. Компьютерно-томографическая картина не противоречит болезни Ормонда. При сравнении с данными от 2014 г. имеется выраженная отрицательная динамика в виде прогрессирования склеротических изменений и явлений гидронефроза с обеих сторон (больше справа), со значительным замедлением экскреторной функции почек. Для исключения лимфопролиферативного процесса целесообразно дополнительное обследование. При УЗИ глаза и глазницы выявлены признаки выраженного отека век и экзофтальма, значительное увеличение размеров изображения, так называемого стандартного плоскостного ультразвукового среза слезных желез «по глубине и ширине» (OD 2,27×1,52 см; OS 2,23×1,03 см). С обеих сторон имеется неравномерное значительное увеличение толщины прямых глазодвигательных мышц, больше с правой стороны (OD 0,52×0,56 см; OS 0,48×0,53 см). С правой и левой стороны, между зрительным нервом и прямыми глазодвигательными мышцами, имеются области разращения, которые особенно хорошо видны с внутренней стороны. При иммунологическом исследовании: высокочувствительный (вч) СРБ 105 мг/л (норма <5 мг/л), IgG4 4,1 г/л (норма <2 г/л), IgG 18,5 г/л (норма <17 г/л), IgE 250 МЕ/мл (норма <100 МЕ/мл). Уровни IgA, IgM, фракции С3с/С4-комплемента в пределах нормы. Антиядерный фактор и РФ не определяются. С предполагаемым диагнозом: IgG4-СС3 с поражением глазницы (псевдотумор глазниц, склерозирующий дакриоаденит), забрюшинного пространства (ретроперитонеальный фиброз, склерозирующий аортит) большой направлен в РОНЦ им. Н.Н. Блохина для гистологической верификации диагноза. Выполнена лапароскопия с биопсией большого сальника. При ревизии: в брюшной полости спаечный процесс, множественные белесоватые высыпания по большому сальнику, брыжейке тонкой кишки. С помощью биопсийной щипки выполнена биопсия образований. По данным срочного исследования, констатирована лимфоидная инфильтрация с фиброзно-жировой тканью. Элементов опухолевого роста нет. Больной в 2015 г. госпитализирован в НИИР им. В.А. Насоновой для лечения. В анализе крови: Hb 125 г/л, л. 12,1·10<sup>9</sup>/л, п. 2, с. 53, лимф. 39, мон. 6, тр. 472·10<sup>9</sup>/л, СОЭ 40 мм/ч (норма <10 мм/ч). Биохимические показатели в пределах нормы, незначительная гипопроteinемия: общий белок 63,8 г/л (норма >65 г/л), значительное повышение уровня вчСРБ 181,5 мг/л (норма 5 г/л). Выполнено иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) биоптата с использованием антител CD138, IgG, IgG4, panCK, CD20, CD3, CD68 (PGM-1). Полиморфно-клеточный инфильтрат представлен множеством

гистиоцитов, CD68<sup>+</sup> с примесью лимфоцитов, большая часть которых является Т-лимфоцитами, CD3<sup>+</sup>. В-лимфоциты в виде отдельно расположенных небольших групп клеток CD20<sup>+</sup>. Плазматические клетки CD138<sup>+</sup> в большом количестве, большая часть которых является позитивными по IgG плазмочитами. При реакции с IgG4 позитивны лишь единичные клетки, составляющие менее 10% позитивных клеток по IgG (что можно объяснить, вероятно, предшествующей терапией стероидами). Заключение: учитывая данные анамнеза и морфологическую картину, следует предполагать заболевание, ассоциированное с IgG4. Исследование, выполненное на проточном цитофлуориметре, выявило увеличение процентного и абсолютного количества Т-клеток (CD3<sup>+</sup> 89,3%; 2,2·10<sup>9</sup>/л), Т-цитотоксических клеток (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> 44,8%; 1,0·10<sup>9</sup>/л), снижение процентного и абсолютного количества В-клеток (CD19<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup> 0,3%; 0,008·10<sup>9</sup>/л). С учетом неэффективности ранее проводимой терапии глюкокортикостероидами (ГКС) больному начата комбинированная терапия ритуксимабом и эндоксаном, которая является оптимальным лечением при IgG4-СС3 [29—31]. Внутривенно капельно с премедикацией 500 мг солиумедрола введены 1000 мг ритуксимаба и 1000 мг эндоксана 1 раз в 2 нед (2 вливания на курс) с последующим введением эндоксана 1 раз в 14 дней (4 на курс) и поддерживающей терапии метилпреднизолоном 4 мг. При оценке эффективности терапии через 4 мес объективно сохранялся выраженный экзофтальм, перидорическая отмечалась подъем температуры до фебрильной. При лабораторном исследовании отмечено снижение показателей воспалительной активности (Hb 136 г/л, л. 11,5·10<sup>9</sup>/л, тр. 433·10<sup>9</sup>/л, СОЭ 50 мм/ч по Вестергрену (норма до 20 мм/ч), вчСРБ 15,2 мг/л, снижение уровня IgG4 до 2,1 г/л. Наблюдалось полное истощение В-клеток CD19<sup>+</sup> в крови. При мультиспиральной КТ (МСКТ) глазниц после внутривенного введения 100 мл везипака в отсроченную фазу в ретробульбарной клетчатке определяется мягкотканое образование с неровными контурами, полностью выполняющее полости глазниц, гомогенной структуры, размера справа 3,3×4,3×3,5 см, слева 3,3×3,7×3,6 см. Мышцы глаз, слезные железы на этом фоне нечетко дифференцируются. Зрительные нервы окружены мягкоткаными разращениями, истончены. Определяется двусторонний экзофтальм. Костно-деструктивных изменений нет. Выполнена МСКТ органов брюшной полости после контрастирования желудочно-кишечного тракта до и после введения везипака. Заключение: проявление ретроперитонеального фиброза. Умеренная двусторонняя пиелозктазия. Умеренная гепатомегалия. Состояние после холецистэктомии. Незначительный перикардит. Множественные увеличенные ЛУ брыжейки тонкой кишки. При сравнении с данными КТ от 2015 г. без динамики. С учетом прогрессирования клинических проявлений псевдотумора глазниц (см. рис. 2 на цв. вклейке, рис. 3), отсутствия положительной динамики при МСКТ глазниц и органов брюшной полости на фоне терапии, некоторых необычных клинических (периодические подъемы температуры до фебрильной, наличие множественных ксантелазм век) и морфологических (наличие большого количества гистиоцитов и недостаточного количества плазмочитов, секретирующих IgG4, при ИГХИ для постановки диагноза IgG4-СС3) проявлений решено провести дополнительное обследование больного с пересмотром биоптатов для исключения системного варианта гистиоцитоза. Проведена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) для исключения генерализованного гистиоцитоза. Заключение: данных о наличии агрессивного лимфолиферативного заболевания, а также другого неопластического процесса не получено. Псевдотумор глазниц, генерализованный фиброз медиастинальный, внутрибрюшной, внутритазовый и забрюшинной клетчатки с минимальным воспалительным компонентом. Изменения по типу «волосатой почки» и «облицованной аорты». Внутрибрюшная лимфоаденопатия, вероятнее всего, реактивного генеза. Двусторонний пневмофиброз, застойные(?) изменения в базальных отделах легких. Двусторонний гидронефроз. Гепатомегалия. Генерализованная мелкоклеточная перестройка костей скелета (остеопороз?). Накопление препарата в скелете, вероятнее всего, за счет раздражения костного мозга (см. рис. 4 на цв. вклейке). При КТ нижних конечностей и костей черепа выявлены множественные остеосклеротические изменения в дистальных отделах бе-



**Рис. 3.** Двусторонний экзофтальм. В ретробульбарной клетчатке орбит мягкотканые образования с неровными контурами полностью выполняющие полости глазниц.

дренных и большеберцовых костей (рис. 5) и плоских костях черепа (рис. 6). Сцинтиграфия костей: выявлены множественные склеротические перестройки костного мозга. Симметричная патологическое избыточное накопление радиофармпрепарата (РФП) в костях лицевого скелета, эпифизах, метафизах и метадиафизах трубчатых костей наиболее выраженное в бедренных, большеберцовых и костях стоп. Повышенное накопление в чашечно-лоханочной системе правой почки. Однофотонная эмиссионная КТ/КТ черепа и коленных суставов: очаги патологического избыточного накопления РФП соответствуют склеротической перестройке костного мозга. Пересмотр гистологических препаратов с ИГХИ: среди полиморфно-клеточного инфильтрата большое количество гистиоцитов, пенистых клеток, скопления плазматических клеток. Гистиоциты CD68<sup>+</sup>, S100<sup>-</sup>, IgG4<sup>+</sup>, единичные плазматические клетки. Субстрат поражения может принадлежать гистиоцитозу, учитывая локализацию следует предполагать БЭЧ (см. рис. 7 на цв. вклейке). Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с анализом кривых плавления (Rotor Gene 6000) выполнено молекулярное исследование биоптатов. В 599–601-м кодонах 15-го экзона гена *BRAF* мутация не обнаружена. На рис. 8 представлена частота повторяющихся клиничко-радиологических находок у больных БЭЧ, согласно данным литературы и в нашем случае заболевания. Таким образом, больному диагностирован генерализованный гистиоцитоз: БЭЧ с конституциональными нарушениями (лихорадка, патологическая утомляемость, снижение массы тела), поражением кожи и области глазниц (ксантелазмы век, экзофтальм, псевдотумор глазниц, дакриoadенит), костей (остеосклеротические поражения бедренных, большеберцовых и плоских костей черепа), поражением сердечно-сосудистой системы (выпотной перикардит, поражение грудной и брюшной аорты по типу «облицованной аорты»), ретроперитонеальных проявлений (гидронефроз, пиелоктазия за счет инфильтрации околопочечной ткани по типу «волосатой почки») с отрицательной мутацией BRAFV600E.

## Обсуждение

Несмотря на появление в последнее десятилетие работ, посвященных детальным описаниям клинических, рентгенорадиологических, лабораторных изменений при БЭЧ [5, 32] и различных проявлений при IgG4-C3 [30, 33–37], в дифференциальной диагностике этих заболеваний сохраняются трудности. Они связаны с чрезвычайным разнообразием клинических проявлений и локализаций органных поражений, неспецифичностью современных рентгенорадиологических и лабораторных исследований



а



б

**Рис. 5.** Множественные остеосклеротические очаги в бедренных (а) и большеберцовых (б) костях.

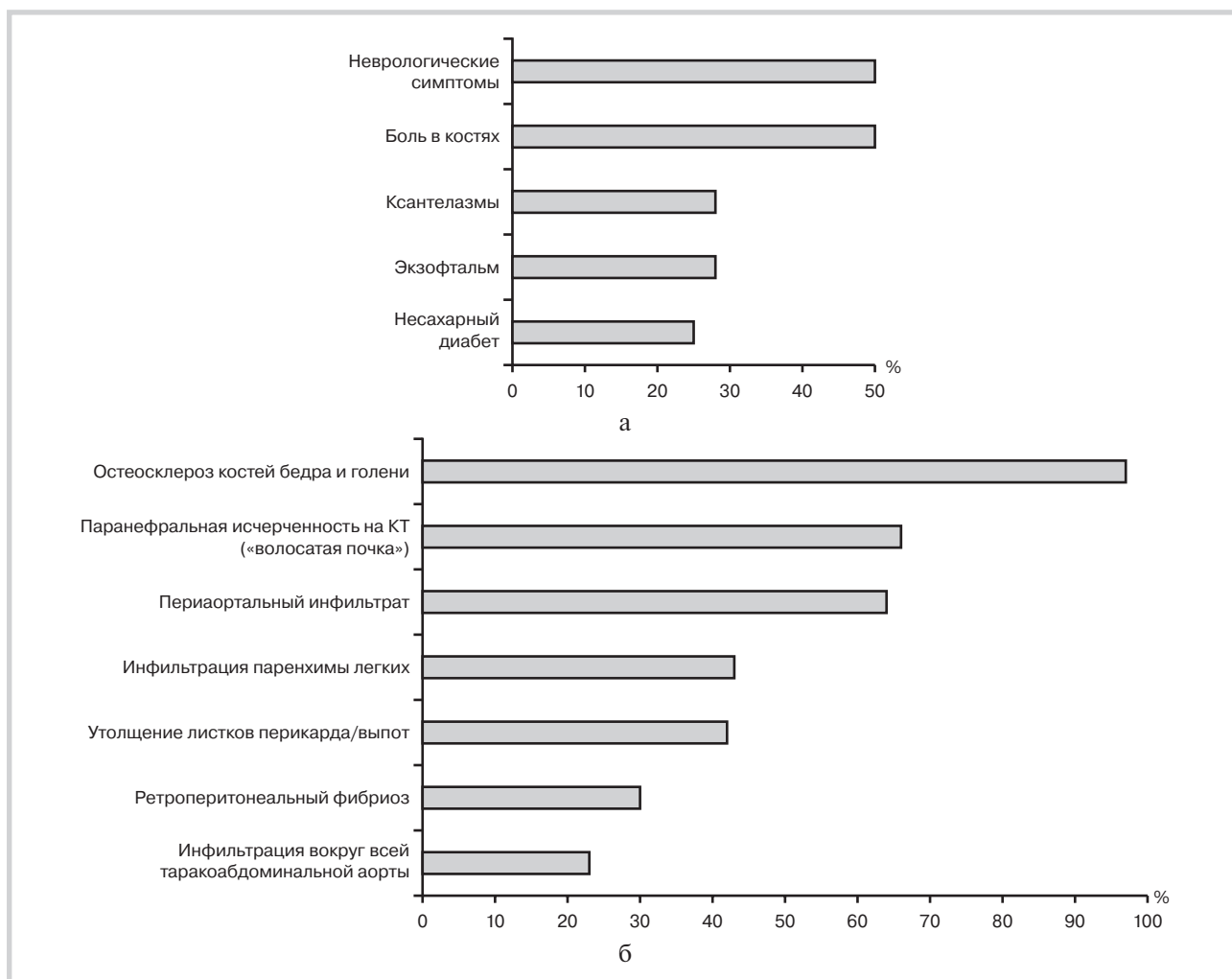
[6, 17, 32–38], необходимостью использования инвазивных вмешательств для получения адекватного биопсийного материала (при поражении забрюшинного пространства, органов средостения, гепатобилиарного тракта и т.д.), зависимости выраженности гистологических изменений от локализации биопсий, размеров образца ткани и выраженности фиброзных изменений [39]. Оба заболевания чаще дебютируют в возрасте от 40 до 80 лет с медианой возраста 55 лет при постановке диагноза БЭЧ и медианой возраста 57 лет при IgG4-CC3, с превалированием заболевания у лиц мужского пола в соотношении 3,5:1 [20, 32], за исключением IgG4-C3 поражающих слюнные и слезные железы, когда заболе-



**Рис. 6.** Остеосклеротические очаги в плоских костях черепа.

вание дебютирует в возрасте от 13 до 77 лет (медиана 42,4 года) в равных пропорциях у лиц мужского и женского пола [19, 34, 35] с описанием случаев развития поражений IgG4 глазниц у детей младше 5 лет [40, 41]. БЭЧ, дебютирующее с поражения костей, и

IgG4-C3 с поражения слюнных желез и области глазниц диагностируются раньше, так как разработанные малоинвазивные хирургические вмешательства позволяют получить достаточное количество материала для морфологического подтверждения характера заболевания и исключения сходных заболеваний, поражающих эти области [6, 20, 35, 40–41]. Дифференциальный диагноз можно провести только на основании всестороннего клинико-лабораторного обследования с обязательным гистологическим и иммуногистологическим исследованием, выполненным опытным морфологом. В нашем случае заболевание дебютировало с конституциональных нарушений и рентгенорадиологических признаков идиопатического ретроперитонеального фиброза. Отсутствие гистологической верификации диагноза привело к длительной терапии ГКС и дальнейшему прогрессированию заболевания с развитием псевдотумора глазниц. В связи с недостаточностью терапии ГКС, которые эффективны при IgG4-CC3 [34, 35], и с целью гистологической верификации диагноза выполнена лапароскопия с последующей морфологической и иммуногистохимической оценкой биоптата. Первоначальная ошибочная трактовка морфологических изменений побудила использовать в терапии заболевания моноклональные антитела в комбинации с эндоксаном как наиболее эффективной в лечении псевдотумора глазниц, связанного с IgG4 [29–31]. Несмотря на положительное влияние терапии на конституциональные проявления заболевания и ретроперитонеальный фиброз, прогрессирование псевдотумора глазниц и наличие ксантелазм век явилось



**Рис. 8.** Наиболее частые поражения при БЭЧ (по [15]).

а — жалобы, данные обследования (в нашем случае имелись только ксантелазмы и экзофтальм); б — результаты визуализирующих исследований (в нашем случае выявлены поражения всех перечисленных локализаций за исключением инфильтрации паренхимы легких).

стимулом для дополнительного обследования больного с целью исключения генерализованного гистиоцитоза. Остеосклеротические поражения костей имеются практически у 100% больных с БЭЧ, однако, как и в нашем случае, у 50% больных они протекают без клинических проявлений [6]. Обнаружение при проведении ПЭТ, КТ нижних конечностей и скинтиграфии костей остеосклеротических изменений, характерных для гистиоцитозов, позволило предположить наличие в нашем случае БЭЧ. Пересмотр препаратов с ИГХИ и выполненные молекулярные исследования позволили диагностировать заболевание с отрицательной мутацией BRAFV600E. Следует отметить, что, несмотря на развитие новых современных ультразвуковых, рентгенорадио-

гических (КТ, МСКТ, МРТ и т.д.) методов визуализации пораженной головы, грудной клетки, брюшной области), необходима обязательная гистологическая и иммуногистологическая верификация диагноза согласно рекомендациям экспертов по диагностике этих заболеваний, опубликованным после проведенных Международных симпозиумов, посвященных изучению различных аспектов этих патологических состояний [6, 28]. Выполненное в полном объеме обследование больного согласно опубликованным рекомендациям привело к правильной постановки диагноза в нашем случае.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

- Chester W. Über lipoid Granulomatose. Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin. 1930;279(2):561-602.  
doi:10.1007/BF01942684.
- Erdheim-Chester Disease Global Alliance Available at: <http://erdheim-chester.org/>
- Mazor R, Manevich-Mazor M, Kesler A, Aizenstein O, Eshed I, Jaffe R, Pessach Y, Goldberg I, Sprecher E, Yaish I, Gural A, Ganzel C, Shoenfeld Y. Clinical considerations and key issues in the management of patients with Erdheim-Chester Disease: a seven case series. *BMC Medicine*. 2014;12:221-239.  
doi:10.1186/s12916-014-0221-3.
- Campochiaro C, Tomelleri A, Cavalli G, Berti A, Dagna L. Erdheim-Chester disease. *Eur J Int Med*. 2015;26:223-229.  
doi:10.1016/j.ejim.2015.03.004.
- Munoz J, Janku F, Cohen PR, Kuizick R. Erdheim-Chester disease: characteristics and management. *Mayo Clinic Proceedings*. 2014;89:985-996.  
doi:10.1016/j.mayocp.2014.01.023.
- Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, Cavalli G, Janku F, Estrada-Veras J, Ferrarini M, Abdel-Wahab O, Heaney ML, Scheel PJ, Feeley NK, Ferrero E, McClain KL, Vaglio A, Colby T, Arnaud L, Haroche J. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2014;124:483-492.  
doi:10.1182/blood-2014-03-561381.
- Chetritt J, Paradis V, Dargere D, Adle-Biassette H, Maurage C, Mussini J, Vital A, Wechsler J, Bedossa P. Chester-Erdheim disease: a neoplastic disorder. *Human Pathol*. 1999;30(9):1093-1096.  
doi:10.1016/S0046-8177(99)90228-9.
- Gong L, He XL, Li Y, Ren K, Zhang L, Liu X, Han X, Yao L, Zhu S, Lan M, Zhang W. Clonal status and clinicopathological feature of Erdheim-Chester disease. *Pathology - Research and Practice*. 2009;205(9):601-607.  
doi:10.1016/j.prp.2009.02.004.
- Stoppacciaro A, Ferrarini M, Salmaggi C, Colarossi C, Praderio L, Tresoldi M, Beretta A, Sabbadini M. Immunohistochemical evidence of a cytokine and chemokine network in three patients with Erdheim-Chester disease: implications for pathogenesis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(12):4018-4022.  
doi:10.1002/art.22280.
- Zhang W. BRAF inhibitors: the current and the future. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;23:68-73.  
doi:10.1016/j.coph.2015.05.015.
- Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, Teague J, Woffendin H, Garnett MJ, Bottomley W, Davis N, Dicks E, Ewing R, Floyd Y, Gray K, Hall S, Hawes R, Hughes J, Kosmidou V, Menzies A, Mould C, Parker A, Stevens C, Watt S, Hooper S, Wilson R, Jayatilake H, Gusterson BA, Cooper C, Shipley J, Hargrave D, Pritchard-Jones K, Maitland N, Chenevix-Trench G, Riggins GJ, Bigner DD, Palmieri G, Cossu A, Flanagan A, Nicholson A, Ho JW, Leung SY, Yuen ST, Weber BL, Seigler HF, Darrow TL, Paterson H, Marais R, Marshall CJ, Wooster R, Stratton MR, Futreal PA. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417:949-954.  
doi:10.1038/nature00766.
- Badalian-Very G, Vergilio J, Degar BA, MacConaill L, Brandner B, Calicchio M, Kuo F, Ligon A, Stevenson K, Kehoe S, Garraway L, Hahn W, Meyerson M, Fleming M, Rollins B. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010;116(11):1919-1923.  
doi:10.1182/blood-2010-04-279083.
- Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, von Deimling A, Hélias-Rodzewicz Z, Hervier B, Cohen-Aubart F, Launay D, Lesot A, Mokhtari K, Canioni D, Galmiche L, Rose C, Schmalzing M, Croockewit S, Kambouchner M, Copin MC, Fraitag S, Sahm F, Brousse N, Amoura Z, Donadieu J, Emile JF. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood*. 2012;120(13):2700-2703.  
doi:10.1182/blood-2012-05-430140.
- Cangi MG, Biavasco R, Cavalli G, Grassini G, Dal-Cin E, Campochiaro C, Guglielmi B, Berti A, Lampasona V, von Deimling A, Sabbadini MG, Ferrarini M, Doglioni C, Dagna L. BRAFV600E-mutation is invariably present and associated to oncogene-induced senescence in Erdheim-Chester disease. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(8):1596-1602.  
doi:10.1136/annrheumdis-2013-204924.
- Diamond EL, Abdel-Wahab O, Pentsova E, Borsu L, Chiu A, Teruya-Feldstein J, Hyman DM, Rosenblum M. Detection of an NRAS mutation in Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2013;122(6):1089-1091.  
doi:10.1182/blood-2013-02-482984.
- Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Maksud P, Drier A, Tolédano D, Barete S, Charlotte F, Cluzel P, Donadieu J, Benameur N, Grenier PA, Besnard S, Ory JP, Lifermann F, Idbaih A, Granel B, Graffin B, Hervier B, Arnaud L, Amoura Z. Reproducible and Sustained Efficacy of Targeted Therapy With Vemurafenib in Patients With BRAFV600E -Mutated Erdheim-Chester Disease. *J Clin Oncol*. 2015;33(5):411-418.  
doi:10.1200/JCO.2014.57.1950.
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Modern Rheumatol*. 2012;22:1-14.  
doi:10.1007/s10165-011-0508-6.
- Deshpande V. The pathology of IgG4-related disease: critical issues and challenges. *Semin Diagn Pathol*. 2012;29:191-196.  
doi:10.1053/j.semdp.2012.08.001.

19. Zen Y, Nakamura Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:1812-1819. doi:10.1097/PAS.0b013e3181f7266b.
20. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai SS, Stone JH. IgG4-Related Disease. *Ann Rev Pathol*. 2014;9:315-347. doi:10.1146/annurev-pathol-012513-104708.
21. Stone JH, Patel VI, Olivera GR, Stone JR. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 38-2012. A 60-year-old man with abdominal pain and aortic aneurysms. *New Engl J Med*. 2012;367(24):2335-2346. doi:10.1056/NEJMcpc1209330.
22. Stone JH. Mechanisms of disease. IgG4-Related disease. *New Engl J Med*. 2012;366:539-551. doi:10.1056/NEJMra1104650.
23. Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N, Kubota N. Allergic manifestations in autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:1136-1139. doi:10.1097/MEG.0b013e3283297417.
24. Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, Nakanuma Y. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology*. 2007;45:1538-1546. doi:10.1002/hep.21697.
25. Kanari H, Kagami S, Kashiwakuma D, Oya Y, Furuta S, Ikeda K, Suto A, Suzuki K, Hirose K, Watanabe N, Okamoto Y, Yamamoto S, Iwamoto I, Nakajima H. Role of Th2 cells in IgG4-related lacrimal gland enlargement. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;152(suppl 1):47-53. doi:10.1159/000312125.
26. Detlefsen S, Sipos B, Zhao J, Drewes AM, Klöppel G. Autoimmune pancreatitis: expression and cellular source of profibrotic cytokines and their receptors. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:986-995. doi:10.1097/PAS.0b013e31815d2583.
27. Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, Yazumi S, Matsushita M, Takaoka M, Okazaki K. Circulating naïve and CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2008;36:133-140. doi:10.1097/MPA.0b013e3181577553.
28. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, Azumi A, Bloch DB, Brugge WR, Carruthers MN, Cheuk W, Cornell L, Castillo CF, Ferry JA, Forcione D, Klöppel G, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Masaki Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani D, Sato Y, Smyrk T, Stone JR, Takahira M, Umehara H, Webster G, Yamamoto M, Yi E, Yoshino T, Zamboni G, Zen Y, Chari S. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012;64(10):3061-3067. doi:10.1002/art.34593.
29. Васильев В.И., Пальшина С.Г., Симонова М.В., Логвиненко О.А., Седышев С.Х., Митриков Б.В., Пробатова Н.А., Кокосадзе Н.В., Сафонова Т.Н., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Первый опыт использования Ритуксимаба в терапии болезни Микулича. *Терапевтический архив*. 2010;82(6):62-66.
30. Седышев С.Х., Васильев В.И., Ковригина А.М., Логвиненко О.А., Родионова Е.Б., Сафонова Т.Н., Гайдук И.В., Силин А.Ю., Комов Д.В., Насонов Е.Л. Заболевание, связанное с IgG4: характеристика группы больных и терапия ритуксимабом. *Терапевтический архив*. 2013;2:48-53.
31. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, Unizony S, Bloch DB, Stone JH. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:57-66. doi:10.1097/MD.0b013e3182431ef6.
32. Amaud L, Harvier B, Neel A, Hamidou MA, Kahn JE, Wechsler B, Pérez-Pastor G, Blomberg B, Fuzibet JG, Dubourguet F, Marinho A, Magette C, Noel V, Pavic M, Casper J, Beucher AB, Costedoat-Chalumeau N, Aaron L, Salvatierra J, Graux C, Cacoub P, Delcey V, Dechant C, Bindi P, Herbaut C, Graziani G, Amoura Z, Haroche J. CNS involvement and treatment with interferon- $\alpha$  are independent prognosis factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood*. 2011;117(10):2778-2782. doi:10.1182/blood-2010-06-294108.
33. Raina A, Yadav D, Krasinskas AM, McGrath KM, Khalid A, Sanders M, Whitcomb DC, Slivka A. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2295-2306. doi:10.1038/ajg.2009.325.
34. Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y, Imai K, Saeki T, Azumi A, Nakada S, Sugiyama E, Matsui S, Origuchi T, Nishiyama S, Nishimori I, Nojima T, Yamada K, Kawano M, Zen Y, Kaneko M, Miyazaki K, Tsubota K, Eguchi K, Tomoda K, Sawaki T, Kawanami T, Tanaka M, Fukushima T, Sugai S, Umehara H. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1310-1315. doi:10.1136/ard.2008.089169.
35. 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 IgG4-поражения слюнных желез. *Терапевтический архив*. 2015;8:92-102.
36. Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: Single-center experience and literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43:806-817. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.11.008.
37. Kermani TA, Crowson CS, Achenbach SJ, Luthra HS. Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis: A Retrospective Review of Clinical Presentation, Treatment, and Outcomes. *Mayo Clinic Proceedings*. 2011;86(14):297-303. doi:10.4065/mcp.2010.0663.
38. Yamamoto M, Tabeya T, Naishiro Y, Yajima H, Ishigami K, Shimizu Y, Obara M, Suzuki C, Yamashita K, Yamamoto H, Hayashi T, Sasaki S, Sugaya T, Ishida T, Takano K, Himi T, Suzuki Y, Nishimoto N, Honda S, Takahashi H, Imai K, Shinomura Y. Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and differentiation from rheumatic disease and other diseases. *Modern Rheumatol*. 2012;22:419-425. doi:10.1007/s10165-011-0532-6.
39. Strehl JD, Hartman A, Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localized non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol*. 2011;64:237-243. doi:10.1136/jcp.2010.085613.
40. Alan A, McKelvie P. IgG4-Related Ophthalmic Disease. Part I: Background and Pathology. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015;31(2):83-88. doi:10.1097/IOP.0000000000000363.
41. Alan A, McKelvie P. IgG4-Related Ophthalmic Disease. Part II: Clinical Aspects. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 2015;20(20):1-12. doi:10.1097/IOP.0000000000000364.

Поступила 30.12.2015