

## Диагностика IgG4-связанного офтальмологического заболевания в группе больных с различными поражениями глаз и области орбит

В.И. ВАСИЛЬЕВ<sup>1</sup>, Т.Н. САФОНОВА<sup>3</sup>, Е.В. СОКОЛ<sup>1</sup>, Н.А. ПРОБАТОВА<sup>4</sup>, Н.В. КОКОСАДЗЕ<sup>4</sup>, А.И. ПАВЛОВСКАЯ<sup>4</sup>, А.М. КОВРИГИНА<sup>5</sup>, С.Г. РАДЕНСКА-ЛОПОВОК<sup>2</sup>, В.Р. ГОРОДЕЦКИЙ<sup>1</sup>, Е.Б. РОДИОНОВА<sup>1</sup>, С.Г. ПАЛЬШИНА<sup>1</sup>, Е.Н. АЛЕКСАНДРОВА<sup>1</sup>, Н.С. ШОРНИКОВА<sup>1</sup>, И.В. ГАЙДУК<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России», Москва, Россия;

<sup>5</sup>ФГБУ «ГНЦ Минздрава России», Москва, Россия;

<sup>6</sup>ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Предоставить демографическую, клиническую, лабораторную, ультразвуковую, рентгенорадиологическую, морфологическую/иммуноморфологическую картину поражений глаз и его придатков, связанных с иммуноглобулином G4 (IgG4) офтальмологическим заболеванием (IgG4-СОЗ), позволяющую проводить дифференциальную диагностику с гранулематозными, аутоиммунными, воспалительными, эндокринными и онкогематологическими заболеваниями, поражающими глаз и его придатки.

**Материалы и методы.** За период 2004–2016 гг. у 108 (78,2%) из 138 больных диагностированы неопухолевые поражения глаз и его придатков. У 48 (35%) при поступлении и у 5 больных при динамическом наблюдении диагностировано IgG4-СОЗ. При анализе 82 (женщин 44, мужчин 38) больных с IgG4-связанным заболеванием (IgG4-СЗ), локализация поражений в области орбиты наблюдалась у 53 (женщин 36, мужчин 17) пациентов, и оно оказалось наиболее часто вовлеченным у больных с IgG4-СЗ (64,5%). Только 7 больных имели изолированное IgG4-СОЗ, тогда как у 46 (87%) оно протекало с вовлечением в процесс от 2 до 7 локализаций, т.е. в рамках IgG4-системного связанного заболевания (IgG4-ССЗ). Средний возраст больных при обследовании с IgG4-СОЗ составил 47,5 лет (19–73 года) с медианой времени до постановки диагноза 52,8 мес до 2004 г. и 36 мес в 2004–2016 гг.

**Результаты.** IgG4-СОЗ в 64,5% случаев является наиболее распространенной локализацией при диагностике IgG4-СЗ. Отмечено преобладание лиц женского пола в соотношении 2:1 у больных IgG4-СОЗ. Отек век, заложенность носа (55–60%), опухолевидные образования верхних век и слезотечение превалировали в дебюте заболевания, тогда как функциональные нарушения: ограничение подвижности и боли в глазных яблоках, экзофтальм, птоз и диплопия появлялись позже у 15–38% пациентов, с потерей остроты зрения в одном случае. Двустороннее поражение (86%) с преимущественным поражением слезных желез (93,5%), инфильтрацией экстраокулярных мышц (83,5%) и ретробульбарной клетчатки с утолщением зрительного нерва у 1/3 больных являлись основными локализациями IgG4-СОЗ. Клинические проявления сопровождались появлением умеренной воспалительной активности (38%), повышением IgG (44%), фракции IgG4 (88%) и IgE (61%). Наличие показателей аутоиммунных нарушений определяли у 6–22% больных, чаще у больных с одновременным вовлечением слюнных желез. Выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация (94%) с соотношением плазматических клеток (IgG4/IgG), секретирующих IgG4 > 40% (90%), с образованием выраженного фиброза (94%) и формированием фолликулов (71%) с умеренным количеством эозинофилов (34%) являлись основными морфологическими/иммуноморфологическими проявлениями IgG4-СОЗ. Признаки васкулита и облитерирующего флебита обнаруживали у незначительного количества больных.

**Заключение.** Определение повышенных уровней IgG4/IgE у больных с отеком, псевдотумором век, синуситом и увеличением пальпебральной доли слезной железы позволяет предположить наличие IgG4-СОЗ. Малоинвазивные инцизионные биопсии слезных желез или слюнных желез при сочетанном поражении с последующим морфологическим/иммуноморфологическим исследованием необходимо проводить для корректной постановки диагноза. Проведение диагностической орбитотомии в офтальмологических стационарах в таких случаях нецелесообразно, так как приводит к развитию сухого глаза. Массивная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с обнаружением соотношения IgG4/IgG > 40%, выраженный фиброз в биопсированной ткани орбит или слюнных желез при сочетанном поражении являются обязательными для постановки диагноза IgG4-СОЗ.

*Ключевые слова:* иммуноглобулин G 4-го подкласса (IgG4), дакриoadенит, инфильтрация экстраокулярных мышц и век, ретробульбарная инфильтрация, поражение орбитального и ветвей тройничного нерва, связанное с IgG4 (IgG4-связанное офтальмологическое заболевание).

## Diagnosis of IgG4 – related ophthalmic disease in a group of patients with various lesions of the eye and orbits

V.I. VASILYEV<sup>1</sup>, T.N. SAFONOVA<sup>3</sup>, E.V. SOCOL<sup>1</sup>, N.A. PROBATOVA<sup>4</sup>, N.V. KOKOSADZE<sup>4</sup>, A.I. PAVLOVSKAYA<sup>4</sup>, A.M. KOVRIGINA<sup>5</sup>, S.G. RADENSKA-LOPOVOK<sup>2</sup>, V.R. GORODETSKY<sup>1</sup>, E.B. RODIONOVA<sup>1</sup>, S.G. PALSHINA<sup>1</sup>, E.N. ALEKSANDROVA<sup>1</sup>, N.S. SHORNIKOVA<sup>1</sup>, I.V. GAIDUK<sup>6</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenova 1 Moscow Medical University, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Hematology Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

**Summary**

**Purpose of the study.** To provide demographic, clinical, laboratory, ultrasound, radiological, morphological/ immunomorphological phenotype of IgG4-related ophthalmic diseases, which allows making a differential diagnosis with granulomatous, autoimmune, inflammatory, endocrine and hematologic diseases affecting the eye and orbits.

**Materials and methods.** From 2004 to 2016 108 (78.2%) of the 138 patients were diagnosed with non-tumoral lesions of eye and orbits. In 48 patients (35%) at admission and 5 patients in the follow were diagnosed IgG4-related ophthalmic disease. In the analysis of 82 (f-44, m-38) patients with IgG4-related disease, localization of lesions in orbit observed in 53 (f-36, m-17) and it was the most frequent involvement in patients with IgG4-related disease (64.5%). Only 7 patients had isolated IgG4-related ophthalmic disease, whereas 46 patients (87%) had involvement of 2-7 locations, as a manifestation of IgG4-related systemic disease. During the examination, the average age of patients with IgG4-related ophthalmic disease was 47.5 years (19-73 years). Median time to diagnosis was 52.8 months before 2004 and 36 months 2004-2016.

**Results.** We noted the predominance of females in the ratio 2: 1 in the group of patients with IgG4-related ophthalmic disease. Edema of the eyelids, nasal congestion (55-60%), tumor-like formations of the upper eyelids and increased lacrimation prevailed at the onset of the disease, whereas such functional impairment like limited mobility and pain in eyeballs, exophthalmos, ptosis and diplopia appeared later at 15-38% with a loss visual acuity in one case. Bilateral lesion (86%), mainly affecting the lacrimal glands (93.5%), infiltration of the extraocular muscles (83.5%) and retrobulbar tissue with a thickening of the optic nerve in one third of patients were the main localizations IgG4-related ophthalmic disease. Clinical symptoms were accompanied by the appearance of moderate inflammatory activity (38%), increased levels IgG (44%), IgG4 (88%) and IgE (61%). Indicators of autoimmune disorders observed in 6-22% of patients, most often in patients with simultaneous involvement of the salivary glands. Significant lymphoplasmacytic infiltration (94%) with a ratio of plasma cells (IgG4/IgG) secreting IgG4 > 40% (90%) with fibrosis formation (94%) and follicle formation (71%) with a moderate amount of eosinophils (34%) were the major morphological / immunomorphological manifestations of IgG4-related ophthalmic disease. Signs of vasculitis and obliterative phlebitis were found in a small amount of patients.

**Conclusion.** Determination of elevated levels of IgG-4 / IgE in patients with edema, pseudotumor of the eyelid, sinusitis and increase of the palpebral lobe of the lacrimal gland suggests the presence of IgG4-related ophthalmic disease. Minimally invasive incisional biopsy of lacrimal glands and salivary glands followed by morphological / immunomorphological research is needed for the correct diagnosis. Diagnostic orbitotomy in ophthalmic hospitals in such cases is inexpedient, since it leads to the development of dry eye. Massive lymphoplasmacytic infiltration with IgG4 / IgG ratio more than 40%, advanced fibrosis in biopsies of the orbits tissue or salivary glands when combined lesions are required for the making the diagnosis of IgG4-related ophthalmic disease.

*Keywords: immunoglobulin G of 4-th subclass (IgG4), dacryoadenitis, infiltration of extraocular muscles and eyelids, retrobulbar infiltration, defeat of the orbital and trigeminal nerve branches associated with IgG4 (IgG4-related ophthalmic disease).*

АИП – аутоиммунный панкреатит

АНФ – антинуклеарный фактор

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

БШ – болезнь Шегрена

БМ – болезнь Микуллица

вчСРБ – высокочувствительный СРБ

ИВО – идиопатическое воспаление орбит

КТ – компьютерная томография

МСЖ – малые слюнные железы

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МСЖ – малые слюнные железы

НХЛ – неходжкинская лимфома

ОУСЖ – околоушная слюнная железа

ПНЧСЖ – поднижнечелюстная слюнная железа

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РФ – ревматоидный фактор

СРБ – С-реактивный белок

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СШ – синдром Шегрена

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭОМ – экстраокулярные мышцы

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

ANCA – васкулит, ассоциированный с АНЦА

IgG4 – иммуноглобулин 4-го подкласса

IgG4-C3 – заболевание, связанное с IgG4

IgG4-CO3 – связанное офтальмологическое заболевание с IgG4

IgG4-CC3 – связанное системное заболевание с IgG4

MALT – лимфома, ассоциированная с лимфоидной тканью слизистых оболочек

НК/Т – лимфома из натуральных клеток-киллеров

Воспалительный процесс неинфекционной природы, поражающий орбиты, может иметь системный и локализованный характер [1]. Его можно классифицировать по времени и характеру на острый и хронический, по распространенности на локальный и диффузный, по морфологической характеристике или анатомической локализации [2]. Принадлежность поражения к той или иной нозологии определяется на основании результатов морфологических исследований биопсированной ткани орбит, однако, у части больных четких иммуногистохимических характеристик установить не удается и такие случаи относят к идиопатическому воспалению орбит (ИВО). Различные поражения орбит без четких признаков инфекционного, гранулематозного и опухолевого поражения, включающие массивное увеличение слезных желез, опухолевидные образования в области орбит с отеком век, воспалительную инфильтрацию век, мышц глаза и ретробульбарной клетчатки с развитием экзофтальма и птоза, описаны в конце XIX – начале XX столетия [3–5]. Эти доброкачественные синдромы имитируют опухоли, но гистологически являются воспалительными поражениями [1, 2]. Ранее используемые тер-

мины, такие как «псевдотумор орбит» или «реактивная лимфоидная гиперплазия», были трудны для клинической интерпретации и вместо клинко-морфологического диагноза рекомендовано использовать термин ИВО [1, 2]. Накопление знаний и разработка новых диагностических методов позволили в конце XX столетия охарактеризовать поражение глаз и орбит при болезни/синдроме Шегрена (БШ/СШ), MALT-лимфоме слезных желез, AL-амилоидозе, гранулематозных поражениях, различных вариантах васкулита, гистиоцитозах и других заболеваниях, однако 5–10% больных по-прежнему остаются с диагнозом неклассифицируемого ИВО [6–8].

В начале XXI века часть фибровоспалительных псевдоопухолевых поражений орбит и других органов отнесена к IgG4-связанному заболеванию (IgG4-C3) – новой нозологии, предложенной японскими исследователями [10–16]. К IgG4-C3 сегодня относят значительную часть поражений орбит, ранее характеризовавшихся как «псевдотумор орбит» или «реактивная гиперплазия», а также болезнь Микуллица (БМ), которую в англоязычной медицинской литературе после статьи W.S. Morgan и В.А. Castleman 1953 г.

рассматривали до 2004 г. как вариант БШ [9, 28]. В отечественной же литературе нами еще в 1988 г. подробно описаны кардинальные отличия БМ и БШ, и она рассматривалась как самостоятельное заболевание неизвестной этиологии [6, 8]. IgG4-C3 может поражать один или более органов и морфологически характеризуется наличием лимфоплазмозитарного инфильтрата в пораженной ткани с большим количеством IgG4+ плазматических клеток, мукоподобным фиброзом, облитерирующим флебитом и инфильтрацией эозинофилами [10–20]. Клинически заболевание характеризуется опухолеподобными образованиями различной локализации с функциональными нарушениями пораженных органов, имеет рецидивирующее течение и сопровождается высокими уровнями IgG4, а зачастую и IgE в сыворотке крови [21–23]. В зависимости от локализации поражений, набор и степень выраженности как клинических, так и морфологических проявлений может варьировать и не всегда наблюдается весь спектр «классических» признаков, поэтому согласно недавно разработанным диагностическим критериям заболевания диагноз IgG4-C3 всегда должен быть основан на совокупности клинических, лабораторных, рентгенорадиологических и иммуноморфологических данных [18].

Многие термины использовались для описания различных органных поражений при IgG4-C3, такие как IgG4-связанное аутоиммунное заболевание, IgG4-связанный мультифокальный системный фиброз, IgG4-связанное заболевание, IgG4-связанный мультиорганный лимфопролиферативный синдром (MOLPS), системный IgG4-связанный плазмозитарный синдром (SIPS) и IgG4-связанное склерозирующее заболевание. В 2012 г. международная группа экспертов разработала рекомендации по номенклатуре

заболевания, предложив обязательно указывать пораженные органы при формулировке диагноза IgG4-C3, т.е. пользоваться такими терминами, как «IgG4-связанный дакриoadенит», «IgG4-связанный сиалоаденит», «IgG4-связанный ретроперитонеальный фиброз» и т.д. [24]. При поражении придатков глаза и органов орбит более 2 локализаций рекомендован термин «IgG4-связанное офтальмологическое заболевание» (IgG4-CO3). Ранее используемые офтальмологами термины, такие как «зрительных придатков IgG4-связанное заболевание», «IgG4+ хронический склерозирующий дакриoadенит», «IgG4-связанное воспаление орбит», «IgG4-связанный дакриoadенит», «IgG4-связанная болезнь Микулича», в настоящий момент вышли из употребления.

Проведенные в последние годы исследования показывают, что более 50% больных с IgG4-C3 имеют различные варианты IgG4-CO3. В патологический процесс могут быть вовлечены любые ткани, относящиеся к глазу и его придаткам, однако наиболее часто описанными поражениями при IgG4-CO3 являются дакриoadенит; ретробульбарная инфильтрация с утолщением оболочек зрительного нерва; инфильтрация мышц орбит (часто в комбинации с поражением носа и параназальных синусов, эозинофилией и системным течением заболевания; поражение жировой ткани орбит; склерозирующие и опухолевидные образования век без вовлечения слезных желез; вовлечение в процесс ветвей тройничного нерва и редко встречающиеся поражение носослезного протока, склер и костей орбит [24–27].

В настоящем исследовании обобщен опыт дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с поражением глаз и области орбит, накопленный в лаборатории интенсивных методов терапии ревматических заболеваний НИИР им. В.А. Насоновой, и приводится клиничко-лабораторная и морфологическая характеристика подгруппы больных с IgG4-CO3. Исследование проведено несколькими научными центрами в рамках изучаемой темы «Диагностика лимфом при ревматических заболеваниях».

## Материалы и методы

За период с 2004 по 2016 г. в лабораторию интенсивных методов терапии ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой» на обследование поступило 138 больных (105 женщин, 33 мужчины) со значительным отеком век, опухолевидными образованиями в области век, увеличением слезных желез с развитием ограничения подвижности глазных яблок, птозом, экзофтальмом и другими функциональными нарушениями. Диагнозы, установленные данным пациентам, представлены в **табл. 1**. Больные с поражением орбит направлялись в НИИР из других медицинских учреждений до или после проведения орбитотомии с различными предполагаемыми ревматологическими диагнозами или при отсутствии четко верифицированного диагноза. У 108 (78%) больных диагностированы различные неопухолевые заболевания и у 30 (22%) – поражение орбит в рамках гематологического заболевания (**см. табл. 1**). У 53 пациентов (36 женщин, 17 мужчин) диагностировано IgG4-CO3 и они анализируются в настоящей работе. В исследование также включены 10 пациентов с БМ, которые лечились в НИИР до 2004 г., когда определение IgG4 в сы-

### Сведения об авторах:

*Сокол Евгения Владимировна* – к.м.н., м.н.с. лаб. интенсивных методов терапии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

*Раденска-Лоповок Стефка Господиновна* – д.м.н., проф. кафедры патологической анатомии им. академика А.И. Струкова ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

*Городецкий Вадим Романович* – к.м.н., в.н.с. лаб интенсивных методов терапии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

*Родионова Екатерина Борисовна* – к.м.н., врач-стоматолог ФГБНУ «НИИР им. В.А.Насоновой»

*Пальшина Светлана Геннадьевна* – к.м.н., н.с. лаб. интенсивных методов терапии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

*Александрова Елена Николаевна* – д.м.н., зав. лаб. иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

*Шорникова Наталья Сергеевна* – к.м.н., зав. 3-м ревматологическим отделением ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

*Сафонова Татьяна Николаевна* – к.м.н., в.н.с. отделения терапевтической офтальмологии и офтальмофармакологии ФГБНУ «НИИ глазных болезней»

*Пробатова Наталия Александровна* – проф., д.м.н., в.н.с. отдела патологической анатомии опухолей человека ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ»

*Кокосадзе Наталия Валерьевна* – к.м.н., с.н.с. отдела патологической анатомии опухолей человека ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ»

*Павловская Алла Ивановна* – к.м.н., в.н.с. отдела патологической анатомии опухолей человека ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ»

*Ковригина Алла Михайловна* – д.б.н., зав. лаб. морфологии ФГБНУ «ГНЦ МЗ РФ»

*Гайдук Игорь Викторович* – к.м.н., доцент каф. хирургии полости рта ФБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

### Контактная информация:

*Васильев Владимир Иванович* – д.м.н., проф., в.н.с. лаб. интенсивных методов терапии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой». Тел.: 8-926-246-50-15

**Таблица 1. Диагнозы пациентов с поражением слезных желез и области орбит, обследованных в НИИР за период 2004–2016 гг. (n=138)**

Диагноз	Число пациентов	Процент пациентов	Соотношение женщин/мужчин
Неопухольевые поражения:	108	78,4	81/27
• IgG4-СОЗ	48	35	31/17
• Гранулематозное поражение:	42	29,7	34/8
- саркоидоз	37		31/6
- гранулематоз с полиангиитом	4		2/2
Некротизирующий саркоидный гранулематоз	1		1/0
• Аутоиммунный дакриoadенит	7	5	7/0
• Эндокринная офтальмопатия	2	1,4	2/0
• ИВО	7	5	6/1
• Синдром Когана	1	0,7	1/0
• Рецидивирующий полихондриит	1	25	0,7
Онкогематологические поражения	18	0/1	19/6
• Неходжкинские лимфомы	20	14,5	16/4
• Болезнь Эрджейма–Честера	1	0,7	0/1
• AL-амилоидоз орбит	3	2,1	3/0
• НК/Т-клеточная лимфома назального типа	1	0,7	0/1
Другие заболевания	5	3,6	3/2
• Гистиоцитозы	4	2,9	3/1
• Кальцифицирующая апоневротическая фиброма	1	0,7	0/1

воротке крови и в тканях еще не вошло в рутинную клиническую практику, однако все эти пациенты имели классические клинико-лабораторные и гистологические проявления БМ. Всем пациентам проводили рутинное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, периметрию, определение глазного давления, экзофтальмометрию, осмотр глазного дна. Кроме того, для исключения синдрома сухого глаза применяли специальные тесты: тест Ширмера, пробу Норна, окраску витальными красителями. Диагноз IgG4-СЗ, и в частности IgG4-СОЗ, подтверждали данными визуализирующих методов исследования [ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), в некоторых случаях позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)] на основании универсальных диагностических критериев IgG4-СЗ [18, 24, 28]. При показаниях проводили биопсию слезных желез. Стоматологическое обследование состояло из осмотра стоматолога, проведения капсульной сиалометрии, сиалографии больших слюнных желез с контрастом Омнипак, УЗИ слюнных желез и периферических лимфоузлов. Осуществляли биопсию околоушной слюнной железы (ОУСЖ) и/или поднижнечелюстной слюнной железы (ПНЧСЖ) при их увеличении, а также малых слюнных желез нижней губы. Все инвазивные методы исследования: орбитотомии, лапаротомии/лапароскопии, торакотомии и медиастиноскопии, которые необходимы для постановки диагноза IgG4-СЗ, проводили в специализированных стационарах. Для получения биопсийного материала слезных желез, периорбитальных тканей, ОУСЖ и ПНЧСЖ применяли специально разработанные в НИИР им. В.А. Насоновой малоинвазивные хирургические методики, позволяющие избежать травматичных оперативных вмешательств, таких как удаление пальпебральной части слезной железы, ПНЧСЖ или частичной резекции ОУСЖ [29]. Биоптаты малых слюнных желез (МСЖ) ис-

пользовали для исключения аутоиммунных/гранулематозных сиалоаденитов и сиалозов. Специального иммуноморфологического обследования с определением секреции IgG4 в ткани МСЖ не проводилось.

Лабораторное обследование включало клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с электрофорезом белков сыворотки, иммунологические методы исследования с определением уровней РФ, вчСРБ, IgG, IgA, IgM и IgG4 выполняли нефелометрическим методом на аппарате BNProSPEC. Повышение уровня подкласса IgG4 > 1,3 г/л считали диагностически значимым. Исследование уровней С3/С4 фракций компонента, антинуклеарных антител, анти-Ro/La-антител, АНЦА-антител выполнялось методом ELISA (ORGENTEC, Германия). У пациентов с подозрением на развитие лимфом проводили иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи методом электрофореза с иммунофиксацией. На свежем материале биоптатов или представленных блоках из других медицинских учреждений выполнялось определение В-клеточной клональности по реаранжировке генов тяжелой цепи Ig и Т-клеточной клональности по реаранжировке TCR генов Т-клеточного рецептора (в лаборатории гуморального иммунитета и лаборатории молекулярной гематологии ФГБНУ «ГНЦ МЗ РФ»). Морфологическое исследование полученных биоптатов слюнных/слезных желез или других тканей орбит, а также ранее удаленных образований проводилось двумя независимыми морфологами в лабораториях морфологии ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ» и ФГБНУ «ГНЦ МЗ РФ». Иммуноморфологическое исследование осуществлялось только в последних двух учреждениях. Для диагностики IgG4-СЗ использовали панель антисывороток к CD20, CD138,  $\kappa$ ,  $\lambda$ , IgG, IgG4 (клон HP 6025, Zymed). Для диагностики лимфом использовали панель антисывороток CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD20, CD30, CD45, VS38c, MuM1, PAX5, BCL6, DCL12, Ki67 и TdT.

## Результаты

За период с 2004 по 2015 г. 48 (35%) из 138 больных, поступивших в стационар НИИР с поражением слезных желез и области орбит, поставлен диагноз IgG4-CO3, и у 5 больных поражение орбит развилось при динамическом наблюдении (см. табл. 1). За тот же временной период диагноз IgG4-C3 различной локализации установлен 72 пациентам (40 женщин, 32 мужчины). Средний возраст больных IgG4-C3 на момент обследования в НИИР составил 47,4±16 лет (от 19 до 78 лет), а на момент дебюта заболевания – 43,9±16 лет (от 18 до 77 лет), медиана времени до постановки диагноза составила 24 мес (от 6 до 60 мес). Средний возраст 10 пациентов с БМ (4 женщины, 6 мужчин), диагностированных до 2004 г., составил 39,3 года (от 15 до 66 лет), на момент дебюта заболевания – 34,9 года (от 13 до 65 лет), медиана времени до постановки диагноза БМ составила 52,8 мес (от 12 до 168 мес). Таким образом, всего из 82 пациентов с IgG4-C3 у 53 (64,6%) наблюдались различные варианты вовлечения глаз и его придатков, т.е. это оказалась наиболее частая локализация заболевания. Слезные железы, чаще ПНЧСЖ, лимфатические узлы и носоглотка являлись следующими по частоте локализациями в нашей серии больных с IgG4-C3. Таким образом, склерозирующие поражения в области головы и шеи наблюдались у 60 (73 %) больных. Все локализации IgG4-C3 в нашей группе пациентов представлены в табл. 2. У 38 (72%) больных с офтальмологическими проявлениями наблюдалось системное течение IgG4-C3 с вовлечением в патологический процесс от двух до семи различных локализаций (рис. 1). Медиана времени до постановки диагноза IgG4-C3 составила 36 мес. Дебют заболевания с поражения орбит наблюдался у 40 (75%) из 53 больных, тогда как у 12 больных заболевание дебютировало с поражения слюнных желез и у 1 пациента с аутоиммунного панкреатита (АИП) I типа, а поражение орбит развилось значительно позже – через 2–9 лет от дебюта болезни. IgG4-CO3 развивалось преимущественно у женщин (соотношение женщин:мужчин составило 2:1) в возрасте от 19 до 73 лет (медиана 47,5 лет) – табл. 3. Критериям диагноза БМ удовлетворяли 23 пациента из 53, т.е. имели одновременно дву-

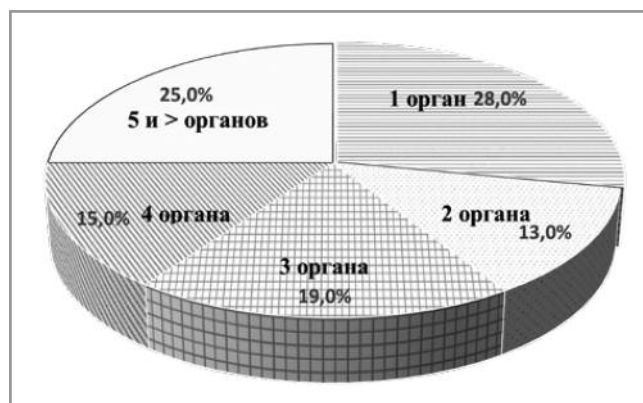


Рис. 1. Число вовлеченных органов (локализаций) у пациентов с IgG4-CO3 (n=53).

стороннее увеличение слезных и всех групп слюнных желез. Какие-либо офтальмологические жалобы в дебюте присутствовали у 75% пациентов, их частота и выраженность нарастали по мере прогрессирования заболевания (табл. 4). Интересно, что жалобы пациентов с поражением орбит в дебюте заболеваний связаны в основном с увеличением органов орбит/параорбитальных тканей (отеком век, пальпируемыми опухолевидными образованиями в области век, экзофтальмом и т.п.), а не со снижением функции этих органов (т.е. нарушением остроты зрения, снижение слезопродукции) или болью. На рис. 2 (см. на цветной вклейке) представлен внешний вид пациентов и ядерный магнитный резонанс (ЯМР) глаз и его придатков, выявляющийся у больных с различными вариантами поражения орбит при IgG4-CO3. Только у двоих пациентов с жалобами на ощущение сухости и «песка» в глазах имелось объективное подтверждение снижения слезопродукции. Частота развития синдрома сухого глаза по данным объективных тестов нарастала у пациентов после проведения орбитотомий с удалением части слезной железы. По данным стимулированного теста Ширмера снижение слезопродукции выявлено у 20 больных. В 19 случаях это зафиксировано после удаления всей или пальпебральной доли слезной же-

Таблица 2. Частота различных локализаций IgG4-C3 (n=82)

Локализация	Число пациентов	Процент пациентов
Орбита	53	64,5
Слезная железа	50	61
Поднижнечелюстные слюнные железы	36	44
Околоушные слюнные железы	27	33
Носоглотка	29	35,5
Лимфаденопатия	29	35,5
Легкие	21	25,5
Ретроперитонеальный фиброз	15	18
Аутоиммунный панкреатит I типа	11	13
Почки	4	5
Селезенка	4	5
Склерозирующий холангит	4	5
Склерозирующий медиастинит	4	5
Кости	4	5
Кожа	4	5
Молочные железы	2	2,5
Артрит	2	2,5
Склерозирующий тиреоидит	1	1,2

**Таблица 3. Демографическая характеристика пациентов с IgG4-связанным поражением орбит (по данным литературы и в настоящем исследовании)**

Диагноз	Число больных	Средний возраст, лет	Колебание возраста, лет	Соотношение мужчины/ женщины	Ссылка
SIPS, включая БМ	40	58,9	25–88	11/29	[13]
IgG4-БМ, MOLPS	64	57	17–80	31/33	[20]
IgG4-БМ	70	59	25–84	29/41	[25]
IgG4-дакриoadенит/ сиалоаденит	32	42,4	13–77	14/18	[29]
IgG4-связанное воспаление орбит	16	56	41–76	8/8	[14]
IgG4-связанное поражение орбит	21	59,3	39–86	10/11	[22]
IgG4-связанный SIPS	10	58	38–73	5/5	[13]
IgG4-CO3	65	59,4	25–84	31/34	[39]
IgG4-связанное воспаление орбит	219	61	23–90	105/114	[31]
IgG4-дакриoadенит/ сиалоаденит	122	58,7	23–81	62/60	[39]
IgG4-CO3	21	50	24–79	12/9	[40]
IgG4-CO3	53	47,5	19–78	17/36	Данное исследование

**Таблица 4. Офтальмологические жалобы у пациентов с IgG4-C3 орбит (n=53)**

Жалобы	Жалобы в дебюте, %	Жалобы на момент постановки диагноза, %
Боль в глазах	0	15
Слезотечение	12	41
Ощущение «песка» в глазах	4	26,5
Отек век	55,5	79,5
Опухолевидное образование в области верхних век	9	18
Птоз	3	15
Экзофтальм/смещение глазного яблока в орбите	6	38
Диплопия	0	6
Ограничение подвижности глазных яблок	0	18
Слепота односторонняя	0	2
Заложенность носа	32	60
Выявлено случайно/нет жалоб		14,5

лезы. У 5 пациентов отмечена положительная проба Норна менее 10 с, при этом признаков эпителиопатии роговицы не было ни у одного из них. Двусторонняя эпителиопатия роговицы I степени выявлена в 5 случаях.

Анатомическая локализация поражений у пациентов с IgG4-CO3 представлена по данным УЗИ, КТ, МСКТ, ЯМР орбит 43 пациентов в табл. 5. Всем больным УЗИ орбит выполнялось одним специалистом, и оно взято за основу трактовки локализаций поражений. У 10 больных БМ, диагностированным до 2004 г., данное исследование не проводилось и они не вошли в анализ. Двусторонний характер поражения выявлен у 36 (83,5%) из 43 больных, тогда как односторонний процесс диагностирован лишь у 7 (16,5%) больных. При УЗИ, КТ, МСКТ орбит наиболее часто выявляли увеличение слезных желез и экстраокулярных мышц (см. рис. 2, см. на цветной вклейке). У 1/3 больных наблюдали инфильтрацию ретробульбарного пространства с вовлечением зрительного нерва, а также опухолевидные образования в области век. Клинические признаки вовлечения ветвей тройничного нерва при осмотре больных выявлялись крайне редко, но при МСКТ и МРТ орбит установлены у 21% пациентов. Следует отметить, что интерпретация данных рентгенорадиологических методов ис-

следования была затруднена, так как они выполнялись различными исследователями с использованием различных методик. На рис. 2 (см. на цветной вклейке) представлен внешний вид пациентов и МРТ глаз и его придатков, выявлявшийся у больных с различными вариантами поражения орбит при IgG4-CO3.

В общей группе пациентов с IgG4-C3 у 1/3 больных встречались отоларингологические жалобы (постоянная заложенность носа, снижение обоняния, отделяемое из носа, заложенность ушей), причем все из них, кроме одного случая изолированного поражения носоглотки (псевдотумора полости носа), выявлялись у пациентов с IgG4-связанным поражением орбит и/или сиалоаденитом (среди пациентов с БМ наблюдались у 57% больных). У большинства пациентов (73%) назальные жалобы выявлялись в дебюте IgG4-C3 и часто предшествовали его развитию за много лет. Сочетание с аллергическими заболеваниями наблюдали у 13,5% пациентов, в основном выявлялась лекарственная аллергия. Бронхиальная астма присутствовала у 5 (9,5%) из 53 больных.

Диагноз IgG4-C3 верифицирован по биоптатам тканей орбиты в 43% случаев, слюнных желез – в 19,4%, лимфатических узлов – в 10,6%, носоглотки – в 4,8%, паравертеб-

**Таблица 5. Частота вовлечения (в %) различных анатомических структур орбит у пациентов с IgG4-CO3 по данным клинических и визуализирующих методов обследования (данные литературы и собственные)**

Локализация/характер поражения	Y. Sogabe и соавт. [39] (n=65)	Z.S. Wallace и соавт. [40] (n=21)	S. Koizumi и соавт. [45] (n=12)	Настоящее исследование (n=43)
Двустороннее поражение	76	71	50	86
Слезная железа	88	62	100	93
Экстраокулярные мышцы	25	19	50	83,5
Ветви тройничного нерва	39	9,5	н/о	21
Ретробульбарная клетчатка	18	28,6	46	35
Зрительный нерв	9,2	10	18	32,5
Веки	12,5	н/о	100	32,5
Носослезный проток	1,5	9,5	н/о	4,5
Синусит	н/о	н/о	50	42

Примечание. Здесь и в табл. 7: н/о – не определялось.

**Таблица 6. Лабораторная характеристика больных с IgG4-CO3 (n=53)**

Показатель	Число пациентов, %	Среднее значение
СОЭ > 20 мм/ч	38,5	42±18
Гипергаммаглобулинемия > 21%	25,6	20,45±8,5
СРБ > 5 мг/л	39,2	
РФ > 15 МЕ/мл	15,7	
АНФ > 1/320	22,6	
Анти-Ro-антитела > 25 ЕД/мл	6,3	
IgG > 17 г/л	43,9	
IgG4 > 1,3 г/л	88	3,45
IgA > 4,5 г/л	10,5	
IgA <	5,3	
IgM > 3,7 г/л	7,9	
IgM <	7,9	
IgE > 100 МЕ/мл	61,1	
С3↓	15,6	
С4↓	17,5	
АНЦА+		
Моноклональные Ig в сыворотке/моче	5,9	7,2

**Таблица 7. Гистологическая и иммуногистохимическая картина (в %) при IgG4-CO3 (по данным литературы и в настоящем исследовании)**

Признак	Z.S. Wallace и соавт. [40] (n=9)	A.A. McNab и соавт. [26] (n=22)	M. Takahira и соавт. [44] (n=16)	Настоящее исследование (n=53)
Лимфоплазмочитарная инфильтрация:				
• выраженная	100	83	100	72
• умеренная	0	10	0	22
Выраженный фиброз	100	100	90	94,2
Облитерирующий флебит	22	н/о	н/о	13,5
Эозинофилы	55	40	н/о	34,6
Образование фолликулов	н/о	н/о	65	71,2
Признаки васкулита	н/о	н/о	н/о	7
Соотношение IgG4/IgG > 40%	100	100	н/о	90
Отложение AL-амилоида	н/о	н/о	н/о	1,9
MALT-лимфома	0	0	0	1,9
V-клональность +				9

ральных тканей – в 1,9%, тканей забрюшинного пространства, полученной при лапароскопии, – в 17,5% и средостения, полученной при медианоскопии, – в 3,9% случаев.

Лабораторная характеристика обследованных больных IgG4-CO3 представлена в табл. 6. Умеренные проявления воспалительной активности наблюдали у 1/3 больных, тогда как увеличение уровней IgG и фракции IgG4 и IgE являлись основными лабораторными признаками заболевания. Маркеры аутоиммунных заболеваний РФ, антинуклеарный фактор (АНФ), Ro-антитела и АНЦА выявляли у 5,9–22,6%, преимущественно у больных IgG4-CO3 с поражением слюнных желез. Признаки моноклональной секреции определены у 1 (7,2%) из 14 обследованных больных. Гистологическая и иммуногистологическая картина IgG4-CO3 представлена в табл. 7 и на рис. 3 (см. на цветной вклейке). Интенсивная лимфоплазмозитарная инфильтрация с обнаружением IgG4-секретирующих плазматических клеток >40% в биопсированных тканях, выраженный фиброз, формирование фолликулоподобных структур и определение эозинофилов в тканях являлись основными морфологическими и иммуногистологическими проявлениями IgG4-CO3. Сравнительно редко выявлялся облитерирующий флебит, признаки васкулита и у 2 (3,7%) больных диагностированы MALT-лимфома слезной железы и AL-амилоидоз ткани орбиты. У 1 больной MALT-лимфомой из 11, обследованных с IgG4-CO3 биоптатов тканей орбит, определялась в ткани орбит положительная В-клеточная клоналность.

## Обсуждение

В представленной работе суммирован многолетний опыт дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с поражением глаз и области орбит, накопленный в лаборатории интенсивных методов терапии ревматических заболеваний НИИР им. В.А. Насоновой, и впервые в России приводится подробное описание группы больных IgG4-CO3 – редко диагностируемой в стране фибровоспалительной патологии придатков глаза. Проведенное исследование продемонстрировало, что неопухолевые поражения глаз и его придатков являются преобладающей среди пациентов ревматологического стационара, тогда как онкогематологические заболевания выявляются у 20% больных. Неопухолевые поражения глаз и его придатков представлены у 1/3 больных IgG4-CO3 и различными вариантами гранулематозных заболеваний, реже выявляются аутоиммунные дакриoadениты, ИВО, различные варианты неопухолевых гистиоцитозов и крайне редко поражения орбиты встречаются при синдроме Когана, рецидивирующем полихондрите и апоневротической кальцифицирующей фиброме. Иммуногистохимическое исследование биопсированных тканей орбит (слезных желез, тканей век, конъюнктивы, и др.), безусловно, является основой для постановки нозологического диагноза при проведении дифференциальной диагностики, включая и IgG4-CO3 [7, 8, 16–19, 32–36]. В работе Н. Го и соавт. [30] при морфологическом анализе 84 образцов тканей орбит, слезных желез, век и конъюнктивы у 35 больных с ранее диагностированным IgG4-CO3, только у 14 (40%) подтвержден диагноз IgG4-C3, тогда как у 12 (34%) имелось ИВО и у 9 (26%) диагностирована MALT-лимфома. Японская группа исследователей IgG4-CO3 опубликовала данные по изучению лимфопролиферативных нарушений орбит. Из 1014 случаев лимфопролиферативных нарушений 404 (39,8%) имели MALT-лимфому, 156 (15,4%) – другие злокачественные лимфомы, 191 (18,8%) – ИВО, 219 (21,6%) –

IgG4-CO3 и 44 (4,3%) имели IgG4-позитивную MALT-лимфому [31]. В офтальмологических стационарах, в отличие от ревматологических, лимфопролиферативные нарушения являются наиболее частой группой при опухолеподобных поражениях орбит, тогда как IgG4-CO3 и ИВО могут быть диагностированы у 1/3 больных. В исследованиях, проведенных в Японии, лимфомы диагностировали у 38–50% больных с лимфопролиферативными поражениями орбит или сходными поражениями [32–34], тогда как в США в аналогичных исследованиях лимфомы диагностируются у 24–26% больных, поступающих в стационар с диагнозом предполагаемого лимфопролиферативного заболевания [35, 36]. В нашем исследовании частота обнаружения IgG4-CO3 и ИВО согласуется с данными, полученными корейскими [30] и японскими исследователями [31–34], тогда как частота онкогематологических заболеваний сравнима с цифрами, опубликованными американскими исследователями [35, 36]. В российской когорте пациентов с IgG4-C3 поражение глаз и его придатков диагностировано при первом обследовании у 48 (58,5%) больных и у 5 выявлено при динамическом наблюдении, таким образом, IgG4-CO3 являлось наиболее частой локализацией (53–64,5%) при этом заболевании. Это подтверждается и данными литературы. В одном из крупнейших опубликованных исследований данных японского национального регистра пациентов с IgG4-C3 из 8000 больных у 4300 (55%) наблюдали поражения орбит и слюнных желез и только у 2300 (29%) больных диагностирован IgG4-связанный панкреатит I типа, которому посвящено, пожалуй, максимальное число зарубежных исследований и публикаций [37, 38]. Анализ литературы показывает, что в отличие от аутоиммунных системных заболеваний соединительной ткани, поражающих женщин молодого возраста в пропорции 1:10–30 к лицам мужского пола [8], IgG4-C3 чаще диагностируется у мужчин в возрасте 50 лет и старше, за исключением локализаций заболевания в области головы и шеи (синуситы, поражения орбит и слюнных желез), где соотношение мужчин и женщин равно либо число больных женского пола превалирует [19, 20, 42, 43]. В ранее опубликованных нами исследованиях по изучению IgG4-C3 мы отмечали, что заболевание в российской когорте больных дебютирует в более молодом возрасте по сравнению с мировыми данными с незначительным преобладанием лиц женского пола при поражении слюнных желез [17, 21, 23, 29, 42, 43]. Средний возраст дебюта IgG4-CO3 в нашей группе пациентов сравним с возрастом в американской когорте больных IgG4-CO3 [40], но значительно ниже, чем в японском исследовании [31, 37], что, возможно, связано с более высокой продолжительностью жизни или генетической предрасположенностью в Японии к IgG4-C3 [43]. Все проведенные ранее исследования показывают, что в отличие от других локализаций IgG4-C3, где наблюдается четкое преобладание лиц мужского пола, при поражении орбит отмечаются равные взаимоотношения 1:1, либо чаще заболеванию подвержены лица женского пола в соотношении 1,4–2:1 [13, 25], что согласуется с нашими результатами. В нашей когорте у 53 больных с IgG4-CO3 определяли и другие локализации поражений, помимо орбит, чаще большие слюнные железы, лимфатические узлы и легкие, и только у 7 (13%) пациентов наблюдали изолированное поражение орбит. В ранее опубликованных сериях больных с IgG4-CO3, так же как и в нашем исследовании, у 50–80% наблюдали другие экстраорбитальные локализации поражений, чаще комбинации с поражением слюнных желез, носоглотки, лимфатических узлов и АИП I типа [27, 39, 40]. По нашим данным, в дебюте заболевания преобладают отек век,



заложенность носа, появление опухолевидных образований в области верхних век и слезотечение, тогда как в дальнейшем присоединяется боль, птоз и развивается экзофтальм со смещением глазных яблок и ограничением их подвижности, что наблюдалось у 15–30% больных в нашем исследовании. У 1 пациента с односторонним поражением это привело к односторонней полной потере остроты зрения.

Характер жалоб и клинических проявлений заболевания зависит от локализации IgG4-СОЗ [39–45]. Большинство больных в нашем исследовании имели двустороннее поражение с преимущественным вовлечением слезных желез, экстраокулярных мышц (ЭОМ), инфильтрацией век и ретробульбарной ткани с поражением зрительного и ветвей тройничного нерва. Только в двух случаях наблюдалось вовлечение в патологический процесс носослезного протока. Сравнение полученных нами данных по анатомической локализации поражений при IgG4-СОЗ с аналогичными тремя зарубежными исследованиями имеет ряд ограничений, так как КТ, МСКТ и МРТ орбит в нашем исследовании проводилось в различных медицинских учреждениях. За основу оценки частоты поражения ЭОМ и инфильтрации ретробульбарного пространства глаз взято специальное офтальмологическое УЗИ области орбит, которое проводилось по стандартной методике одним исследователем. Является ли УЗИ орбит более чувствительным методом по сравнению с рентгенорадиологическими исследованиями орбит для выявления инфильтрации ЭОМ и ретробульбарного пространства, требует специального изучения.

Открытым остается вопрос, что считать поражением параорбитальных тканей, в частности век. S. Koizumi и соавт. [45] наблюдали отек век у всех обследованных больных IgG4-связанным склерозирующим дакриoadенитом, в других исследованиях поражение век определялось только как наличие склерозирующего плотного отека или плотных опухолевидных образований, не связанных со слезной железой, но требовалось обязательное иммуногистохимическое подтверждение наличия морфологического субстрата IgG4-СЗ в биоптате тканей век. В нашем исследовании отек преимущественно верхних век наблюдался у всех больных, как и в исследовании S. Koizumi и соавт., однако склерозирующее поражение век, опухолевидные образования в верхних веках, не связанные с увеличенными слезными железами, демонстрирующие типичные иммуногистохимические черты, встречались только у 1/3 больных.

Как и в большинстве ранее опубликованных исследований [25, 40, 45], в нашей серии больных IgG4-СОЗ ускорение СОЭ, повышение уровня СРБ, гипергаммаглобулинемия, преимущественно за счет повышения IgG, высокий уровень IgE и IgG4 сыворотки являлись наиболее частыми лабораторными нарушениями. Положительный АНФ, РФ, анти-Ro/La антиядерные антитела встречались у единичных больных, удовлетворявших диагностическим критериям БМ [20, 29]. Снижение уровней С3/С4-фракций комплемента наблюдалось у 15–17% больных в нашей группе, в то же время, по данным некоторых исследователей, гипокomплементемия может встречаться у 50% больных IgG4-СЗ. Возможно, это связано с незначительным числом больных с поражением почек в нашем исследовании, тогда как именно эта локализация IgG4-СЗ чаще всего приводит к выраженной гипокomплементемии [46]. Основными ги-

стологическими проявлениями IgG4-СЗ являются плотный лимфоплазмодитарный инфильтрат с высоким процентом IgG4+ плазматических клеток, муароподобный фиброз, облитерирующий флебит и умеренная тканевая инфильтрация эозинофилами [19, 42, 43]. Малые гистологические признаки включают формирование лимфоидных фолликулов с зародышевыми центрами, облитерирующий артериит и необлитерирующий флебит, которые обнаруживаются в различных органах [47]. Главные гистологические проявления, за исключением облитерирующего флебита, присутствовали у большинства больных IgG4-СОЗ в нашем исследовании, а у 2/3 больных встречалось формирование фолликулоподобных структур с зародышевыми центрами. Следует отметить, что, по данным литературы, облитерирующий флебит редко обнаруживается при гистологическом исследовании слезных желез [40, 47], тогда как формирование фолликулов с зародышевыми центрами встречается часто, и мы описывали данную находку ранее в группе больных БМ [6, 21, 29]. Учитывая, что в нашей когорте присутствовало большое количество больных с поражением слезных и слюнных желез одновременно, высокая частота обнаружения формирования фолликулоподобных структур с зародышевыми центрами вполне закономерна. Аналогичные гистологические и иммуногистохимические признаки описаны многими исследователями в слезных и слюнных железах в рамках IgG4-СЗ [11, 20, 22, 40]. Мы ранее описывали возможность обнаружения моноклональной секреции в сыворотке крови и В-клеточной клоналности в биоптате слюнных желез при IgG4-ССЗ и развитие MALT-лимфомы слезной железы у больной IgG4-СОЗ [48]. Первый случай диагностики локальной формы AL-амилоидоза в орбите у больного с длительным течением IgG4-ССЗ позволяет предположить, что отсутствие своевременной диагностики и терапии у пациентов этой группы при длительном течении заболевания будет способствовать росту развития осложнений, т.е. частота выявления лимфолиферативных нарушений будет возрастать. Дальнейшие длительные наблюдения больных IgG4-СОЗ ответят на вопрос о более высоком риске развития лимфом по сравнению с общей популяцией населения.

## Заключение

Определение повышенных уровней IgG4/IgE у больных с отеком, псевдотумором век, синуситом и увеличением пальпебральной доли слезной железы позволяет предположить наличие IgG4-СОЗ. Малоинвазивные инцизионные биопсии слезных желез или слюнных желез при сочетанном поражении с последующим морфологическим/иммуноморфологическим исследованием необходимо проводить для корректной постановки диагноза. Проведение диагностической орбитотомии в офтальмологических стационарах в таких случаях нецелесообразно, так как приводит к развитию сухого глаза. Массивная лимфоплазмодитарная инфильтрация с обнаружением соотношения IgG4/IgG более 40%, выраженный фиброз в биопсированной ткани орбит или слюнных желез при сочетанном поражении являются обязательными для постановки диагноза IgG4-СОЗ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gordon LK. Orbital inflammatory disease: a diagnosis and therapeutic challenge. *Eye*. 2006; 20: 1196-1206. doi: 10.1038/sj.eye.6702383
- Jakobiec FA, Font RI. Orbit. In: Spencer WH.(ed). *Ophthalmic Pathology: An Atlas and Textbook*, 4th ed. WB. Saunders: Philadelphia, PA, 1996: 2822-2844.

3. Mikulicz J. Uber eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen- und Mundspeicheldrüsen. Beiträge zur Chirurgie: Festschrift gewidmet Theodor Billroth [German]. Stuttgart, 1892: 610-630.
4. Gleason JE. Idiopathic myositis involving the intraocular muscles. *Ophthalmol Rec.* 1903; 12: 471-478.
5. Busse O, Hochheim W. Cited by Dunnington JH, Berke RN. Exophthalmos due to chronic orbital myositis. *Archives of ophthalmology.* 1943; 30: 446-466.
6. Симонова М.В., Васильев В.И., Корнилова Н.Н. Дифференциальная диагностика болезни Микуллица и болезни Шегрена. *Стоматология.* 1988; 3: 71-73. [Simonova MV, Vasil'ev VI, Kornilova NN. Differential'naya diagnostika bolezni Mikullicha i bolezni Shegrena. *Stomatologiya.* 1988; 3: 71-73. (In Russ.)].
7. Lindfield D, Attfield K, McElvanney A. Systemic immunoglobulin G4 (IgG4) disease and idiopathic orbital inflammation; removing 'idiopathic' from the nomenclature? *Eye.* 2012; 26: 623-629. doi: 10.1038/eye.2012.4
8. Сафонова Т.Н., Васильев В.И., Лихванцева В.Г. Синдром Шегрена. Руководство для врачей. М.: Издательство Московского Университета, 2013. [Safonova TN, Vasil'ev VI, Likhvantseva VG. Sindrom Shegrena. *Rukovodstvo dlya vrachei.* М.: Izdatel'stvo Moskovskogo Universiteta, 2013. (In Russ.)].
9. Morgan WS, Castleman BA. Clinical of "Mikulicz's Disease: Clinicopathologic study. *The American Journal of Pathology.* 1953; 29: 471-503.
10. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *The New England Journal of Medicine.* 2001; 344: 732-738. doi: 10.1056/NEJM200103083441005
11. Yamamoto M, Harada S, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, Takahashi H, Imai K. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjogren's syndrome. *Rheumatology.* 2005; 44: 227-234. doi: 10.1093/rheumatology/keh447
12. Kitagawa S, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Sato Y, Minato H, Watanabe K, Kurumaya H, Katayanagi K, Masuda S, Niwa H, Tsuneyama K, Saito K, Haratake J, Takagawa K, Nakanuma Y. Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Kuttner's tumor). *The American Journal of Surgical Pathology.* 2005; 29: 783-791. doi: 10.1097/01.pas.0000164031.59940.fc
13. Yamamoto M, Takahashi H, Naishiro Y, Isshiki H, Ohara M, Suzuki C, Yamamoto H, Kokai Y, Himi T, Imai K, Shinomura Y. Mikulicz's disease and systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS). *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2008; 31: 1-8. doi: 10.2177/jsci.31.1
14. Takahira M, Ozawa Y, Kawano M, Zen Y, Hamaoka S, Yamada K, Sugiyama K. Clinical aspects of IgG4-related orbital inflammation in a case series of ocular adnexal lymphoproliferative disorders. *International Journal of Rheumatology.* 2012; Article ID 635473. doi: 10.1155/2012/635473
15. Hamed J, Tsushima K, Yasuo M, Kubo K, Yamazaki S, Kawa S, Hamano H, Yamamoto H. Inflammatory lesions of the lung, submandibular gland, bile duct and prostate in a patient with IgG4-associated multifocal systemic fibrosclerosis. *Respirology.* 2007; 12: 455-457. doi: 10.1111/j.1440-1843.2007.01053.x
16. Pasquali N, Schoenfield LS, Spalding SJ, Singh AD. Orbital inflammation in IgG4-related sclerosing disease. *Orbit.* 2011; 30: 258-260. doi: 10.3109/01676830.2011.593677
17. Седышев С.Х., Васильев В.И., Ковригина А.М., Насонов Е.Л. IgG4-связанное системное заболевание. Современный взгляд на «старые» проблемы. *Научно-практическая ревматология.* 2012; 5: 64-72. [Sedyshev SK, Vasiliev VI, Kovrigina AM, Nasonov EL. IgG4-linked systemic disease. Modern outlook on «old» disease. *Rheumatology Science and Practice.* 2012; 50(5):64-72. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1184
18. 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 Rheumatology.* 2012; 22: 1-14. doi: 10.1007/s10165-011-0508-6
19. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. Ig4-Related Disease. *The New England Journal of Medicine.* 2012; 366: 539-551. doi: 10.1056/NEJMra1104650
20. Masaki Y, Dong L, Rurose 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 multi-organ lymphoproliferative syndrome: Analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2009; 63: 1310-1315. doi: 10.1136/ard.2008.089169
21. Васильев В.И., Логвиненко О.А., Седышев С.Х., Раденска-Лоповок С. Г., Родионова Е. Б., Александрова Е. Н., Пробатова Н. А., Кокосадзе Н. В., Сафонова Т. Н., Насонов Е. Л. IgG4-связанное заболевание. Клинические наблюдения. *Научно-практическая ревматология.* 2013; 5: 578-586. [Vasiliev VI, Logvinenko OA, Sedyshev SK, Radenska-Lopovok SG, Rodionova EB, Aleksandrova EN, Probatova NA, Kokosadze NV, Safonova TN, Nasonov EL. IgG4-related disease. *Clinical notes. Rheumatology Science and Practice.* 2013; 51(5):578-585. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1552
22. Sato Y, Ohshima K, Ichimura K, Sato M, Yamadori I, Tanaka T, Takata K, Morito T, Kondo E, Yoshino T. Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathology International.* 2008; 58: 465-470. doi:10.1111/j.1440-1827.2008.02257.x
23. Васильев В.И., Сокол Е.В., Седышев С.Х., Городецкий В.Р., Александрова Е.Н., Логвиненко О.А., Пальшина С.Г., Родионова Е.Б., Раденска-Лоповок С.Г., Пробатова Н.А., Кокосадзе Н.В., Павловская А.И., Ковригина А.М., Варламова Е.Ю., Сафонова Т.Н., Боровская А.Б., Гайдук И.В., Мухортова О.В., Асланиди И.П., Насонов Е.Л. Дифференциальная диагностика ревматических и онкогематологических заболеваний, поражающих полость носа и придаточных пазух носа. *Терапевтический архив.* 2014; 5: 62-72. [Vasil'ev VI, Sokol EV, Sedyshev SKh, Gorodetskii VR, Aleksandrova EN, Logvinenko OA, Pal'shina SG, Rodionova EB, Radenska-Lopovok SG, Probatova NA, Kokosadze NV, Pavlovskaja AI, Kovrigina AM, Varlamova ELu, Safonova TN, Borovskaja AB, Gaiduk IV, Mukhortova OV, Aslanidi IP, Nasonov EL. Differential diagnosis of rheumatic diseases and blood cancers involving the nasal cavity and accessory sinuses. *Terapevticheskij arkhiv.* 2014; 86(5): 62-72. (In Russ.)].
24. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, Azumi A, Bloch DB, Brunge 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 & Rheumatology.* 2012; 64: 3061-3067. doi: 10.1002/art.34593
25. Takahashi H, Yamamoto M, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Shinomura Y, Imai K. The immunobiology and clinical characteristics IgG4 related disease. *Journal of Autoimmunity.* 2012; 39: 93-96. doi: 10.1016/j.jaut.2012.01.007
26. McNab AA, McKelvie P. IgG4-Related Ophthalmic Disease. Part I: Background and Pathology. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery.* 2015; 31: 83-88. doi: 10.1097/IOP.0000000000000363
27. McNab AA, 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
28. Goto H, Takahira M, Azumi A. Japanese Study Group for IgG4-Related Ophthalmic Disease. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Japanese Journal of Ophthalmology.* 2015; 59: 1-7. doi: 10.1007/s10384-014-0352-2
29. 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., Сафонова Т.Н., Боровская А.Б., Гайдук И.В. Связанные с IgG-4 поражения слюнных желез. *Терапевтический архив.* 2015; 8: 92-102. [Vasiliev VI, Sokol EV, Rodionova EB, Pal'shina SG, Aleksandrova EN, Radenska-Lopovok SG, Probatova NA, Kokosadze NV, Kovrigina AM, Safonova TN, Borovskaya AB, Gaiduk IV. IgG4-related salivary gland lesions. *Terapevticheskij arkhiv.* 2015; 87(8): 92-102. (In Russ.)]. doi: 10.1711/terarkh201587892-102
30. Go H, Kim JE, Kim YA, Chung HK, Khwarg SI, Kim CW, Jeon YK. Ocular adnexal IgG4-related disease: comparative analysis with mu-

- cosa-associated lymphoid tissue lymphoma and other chronic inflammatory conditions. *Histopathology*. 2012; 60: 296-312. doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04089.x
31. Japanese study group of IgG4-related ophthalmic disease. A prevalence study of IgG4-related ophthalmic disease in Japan. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2013; 57: 573-579. doi: 10.1007/s10384-013-0266-4
  32. Shikishima K, Kawai K, Kitahara K. Pathological evaluation of orbital tumours in Japan: analysis of large case series and 1379 cases reported in the Japanese literature. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2006; 34:239-244. doi: 10.1111/j.1442-9071.2006.01192.x
  33. Goto H. Review of ocular tumor. In: Goto H, editor. *Practical ophthalmology*. Tokyo: Bunkodo; 2008;24:2-9.
  34. Ohtsuka K, Hashimoto M, Suzuki Y. A review of 244 orbital tumors in Japanese patients during a 21-year period: origins and locations. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2005; 49: 49-55. doi: 10.1007/s10384-004-0147-y
  35. Shields JA, Shields CL, Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: the 2002 *Montgomery Lecture, part I*. *Ophthalmology*. 2004; 111: 997-1008. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.01.002
  36. Shinder R, Al-Zubidi N, Esmaeli B. Survey of orbital tumors at a comprehensive cancer center in the United States. *Head Neck*. 2011; 33: 610-614. doi: 10.1002/hed.21498
  37. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on nationwide survey in 2009. *International Journal of Rheumatology*. 2012; 2012: 358371. doi: 10.1155/2012/358371
  38. Kanno A, Nishimori I, Masamune A, Kikuta K, Hirota M, Kuriyama S, Tsuji I, Shimosegawa T. Research Committee on Intractable Diseases of Pancreas. *Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan*. *Pancreas*. 2012; 41: 835-839. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182480c99
  39. Sogabe Y, Ohshima K, Azumi A, Takahira M, Kase S, Tsuji H, Yoshikawa H, Nakamura T. Location and frequency of lesions in patients with IgG4-related ophthalmic diseases. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2014; 252:531-538. doi: 10.1007/s00417-013-2548-4
  40. Wallace ZS, Deshpande V, Stone JH. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: Single-center experience and literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014; 43: 806-817. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.11.008
  41. Lindfield D, Attfield K, McElvanney A. Systemic immunoglobulin G4 (IgG4) disease and idiopathic orbital inflammation; removing 'idiopathic' from the nomenclature? *Eye (Lond)*. 2012; 26: 623-629. doi: 10.1038/eye.2012.4
  42. Mahajan VS, Mattoo H, Deshpande V, Pillai SS, Stone JH. IgG4-Related Disease. *Annual Review of Pathology*. 2014; 9: 315-347. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104708
  43. Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Mechanisms and assessment of IgG4-related disease: lessons for the rheumatologist. *Reviews. Nature Reviews Rheumatology*. 2014 Mar; 10(3):148-159. doi: 10.1038/nrrheum.2013.183
  44. Takahira M, Ozawa Y, Rawano M, Zen Y, Hamaoka S, Yamada K, Sugiyama K. Clinical aspects of IgG4-related orbital inflammation in a case series of ocular adnexal lymphoproliferative disorders. *International Journal of Rheumatology*. 2012; 2012: 635473. doi: 10.1155/2012/635473.
  45. Koizumi S, Kamisawa T, Kuruma S, Tabata T, Iwasaki S, Chiba K, Setoguchi K, Horiguchi S, Ozaki N. Clinical features of IgG4-related dacryoadenitis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2014; 252: 491-497. doi: 10.1007/s00417-013-2541-y
  46. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, Stone JH. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis & Rheumatology*. 2015; 67(9): 2466-75. doi: 10.1002/art.39205
  47. Deshpande V. The pathology of IgG4-related disease: critical issues and challenger. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2012; 29: 191-196. doi: 10.1053/j.semmp.2012.08.001
  48. Сокол Е.В., Васильев В.И., Ковригина А.М., Сафонова Т.Н., Насонов Е.Л. Связанное с IgG4 заболевание и В-клеточная клоная лимфоидная пролиферация: описание двух случаев и обзор литературы. *Терапевтический архив*. 2015; 87 (12): 77-84. [Sokol EV, Vasilyev VI, Kovrigina AM, Safonova TN, Nasonov EL. IgG4-related disease and clonal B-cell lymphoid proliferation: Description of two clinical cases and a review of literature. *Terapevticheskij arkhiv*. 2015; 87(12): 77-84. (In Russ.)]. doi:10.17116/terarkh2015871277-84.

Поступила 01.08.17