

Заболевания, протекающие с увеличением больших слюнных желез, поражением органов орбит, носа и придаточных пазух в практике ревматолога

Сокол Е.В., Торгашина А.В., Чальцев Б.Д., Хван Ю.И., Головина О.А.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — анализ нозологического спектра, а также демографических и клинико-лабораторных особенностей заболеваний, протекающих со значительным увеличением больших слюнных (СЖ) / слезных желез, поражением придаточного аппарата глаза и параназальных синусов в ревматологической практике.

Пациенты и методы. В настоящую работу включено 73 пациента, которым проведено комплексное клинико-лабораторное, визуализационное, патоморфологическое и гистомолекулярное исследование, необходимое для установления нозологического диагноза. Во всех случаях диагноз подтвержден патоморфологически.

Результаты и обсуждение. Болезнь Шёгрена (БШ) диагностирована у 30 (41%) пациентов (у 14 из них возникло осложнение в виде лимфопролиферативного заболевания, ЛПЗ), гранулематоз с полиангиитом (ГПА) — у 12 (16,4%), IgG4-связанное заболевание (IgG4-СЗ) — у 10 (13,7%), саркоидоз — у 6 (8,2%), нелангергансочелочный гистиоцитоз — у 2 (2,7%), AL-амилоидоз — у 1 (1,4%), опухоль Уортина — у 1 (1,4%), хронический атрофический ринит — у 1 (1,4%), инфекционные поражения — у 3 (4,1%); ВИЧ-ассоциированное — у 2, дифилляриоз — у 1, идиопатический воспалительный псевдотумор — у 6 (8,2%). У 1 (1,4%) больной диагноз установить не удалось.

Массивное увеличение больших СЖ имело у 46 пациентов, чаще (в 28 случаях) при БШ с ЛПЗ или без него, при IgG4-СЗ (в 7) и саркоидозе (в 6). Поражение орбит отмечалось у 18 пациентов: у 7 — с IgG4-СЗ, у 5 — с идиопатическим воспалительным псевдотумором, у 2 — с саркоидозом, еще у 2 — с ГПА и по 1 — с нелангергансочелочным гистиоцитозом и дифилляриозом. Поражение носа в виде хронического риносинусита выявлено у 18 пациентов с перфорацией носовой перегородки или без нее, 12 из которых страдали ГПА и 6 — IgG4-СЗ.

На основании анализа нозологий, проявляющихся увеличением больших СЖ, органов орбит и поражением ЛОР-органов, предложено два алгоритма, которые могут облегчить выбор дополнительных исследований и направление диагностического поиска для практикующих ревматологов.

Заключение. Учитывая возможную схожесть клинических проявлений заболеваний, протекающих с формированием «плюс»-ткани, основой их дифференциальной диагностики должно быть патоморфологическое исследование.

Ключевые слова: увеличение слюнных желез; увеличение слезных желез; болезнь Шёгрена; IgG4-связанное заболевание; гранулематоз с полиангиитом; саркоидоз; MALT-лимфома.

Контакты: Евгения Владимировна Сокол; name.sokol@gmail.com

Для ссылки: Сокол ЕВ, Торгашина АВ, Чальцев БД и др. Заболевания, протекающие с увеличением больших слюнных желез, поражением органов орбит, носа и придаточных пазух в практике ревматолога. Современная ревматология. 2021;15(6):33–40. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-33-40

Diseases with major salivary glands enlargement and orbits, nose and paranasal sinuses lesions in the practice of a rheumatologist

Sokol E. V., Torgashina A. V., Chaltsev B. D., Khvan Yu. I., Golovina O. A.

*V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia*

Objective: to analyze the nosological spectrum, demographic, clinical and laboratory characteristics of diseases with a significant enlargement of major salivary (SG) / lacrimal glands, and/or accessory organs of the eye and paranasal sinuses lesions in rheumatological practice.

Patients and methods. This work includes 73 patients who underwent a complex clinical and laboratory, imaging, pathomorphological and histomolecular examination, which was necessary to establish a nosological diagnosis. In all cases, the diagnosis was confirmed pathomorphologically.

Results and discussion. Sjogren's syndrome (SjS) was diagnosed in 30 (41%) patients (14 of them developed lymphoproliferative disorder, LPD, as a complication), granulomatosis with polyangiitis (GPA) — in 12 (16.4%), IgG4-related disease (IgG4-RD) — in 10 (13.7%), sarcoidosis — in 6 (8.2%), non Langerhans cell histiocytosis — in 2 (2.7%), AL-amyloidosis — in 1 (1.4%), Warthin's tumor — in 1 (1.4%), chronic atrophic rhinitis — in 1 (1.4%), infectious lesions — in 3 (4.1%) (HIV-associated — in 2, dirofilariasis — in 1), idiopathic inflammatory pseudotumor — in 6 (8.2%). In 1 (1.4%) patient, the diagnosis could not be established.

A massive increase of major SG was observed in 46 patients, more often (in 28 cases) with SjS with LPD or without it, with IgG4-RD (in 7) and

sarcoidosis (in 6). Orbital lesions were observed in 18 patients: in 7 with IgG4-RD, in 5 with idiopathic inflammatory pseudotumor, in 2 with sarcoidosis, in 2 with GPA, and in 1 each with non Langerhans cell histiocytosis and dirofilariasis. Nasal lesions in the form of chronic rhinosinusitis with or without nasal septum perforation, were found in 18 patients, 12 of whom suffered GPA and 6 – IgG4-RD.

Two algorithms, that can facilitate the choice of additional studies and the direction of diagnostic search have been proposed for practicing rheumatologists.

Conclusion. Taking into account the possible similarity of clinical manifestations of the diseases with the formation of mass-like tissue, the differential diagnosis should be based on pathomorphological study.

Key words: salivary glands enlargement; lacrimal glands enlargement; Sjogren's syndrome; IgG4-related disease; granulomatosis with polyangiitis; sarcoidosis; MALT-lymphoma.

Contact: Evgeniya Vladimirovna Sokol; name.sokol@gmail.com

For reference: Sokol EV, Torgashina AV, Chaltsev BD, et al. Diseases with major salivary glands enlargement and orbits, nose and paranasal sinuses lesions in the practice of a rheumatologist. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(6):33–40.

DOI: 10.14412/1996-7012-2021-6-33-40

Пациентов с «неясным» диагнозом и системными проявлениями нередко направляют к ревматологу для исключения или подтверждения ревматического заболевания (РЗ). В случаях полиорганного поражения, наличия кожных проявлений или вовлечения костно-суставной системы пациенты обращаются к ревматологу достаточно рано, однако при поражении (особенно изолированном) больших слюнных желез (СЖ), глаз, придаточных пазух носа пациенты длительное время наблюдаются у узких специалистов, часто без определенного диагноза, получая недостаточно эффективное местное лечение.

Основными РЗ, протекающими с поражением больших СЖ, органов орбит и придаточных пазух носа, являются ANCA-ассоциированные васкулиты, болезнь Шёгрена (БШ) и IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3). В то же время спектр патологий, при которых поражаются данные органы, очень широк и включает онкологические и онкогематологические заболевания, инфекционные процессы, гранулематозные заболевания и др. [1, 2] Проведение дифференциальной диагностики зачастую требует выполнения большого числа исследований и мультидисциплинарного подхода.

Цель настоящей работы – анализ нозологического спектра, а также демографических и клиничко-лабораторных особенностей заболеваний, протекающих со значительным увеличением больших слюнных (СЖ) / слезных желез, поражением придаточного аппарата глаза и параназальных синусов в ревматологической практике.

Пациенты и методы. За 2019–2021 гг. на амбулаторный прием в клиничко-диагностический центр ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой, лаборатория интенсивных методов терапии) обратились 86 первичных пациентов со значительным увеличением больших СЖ / слезных желез, поражением придаточного аппарата глаза, носа и/или параназальных синусов. В исследование включено 73 пациента, для которых были доступны результаты всех обследований, необходимых для установления нозологического диагноза. Исследование проводилось в условиях реальной клиничко-практики. Объем лабораторных и рентгенологических исследований, дополнительных консультаций специалистов определялся индивидуально в каждом случае.

Клиничко-лабораторные исследования. Клиничко-клинический, биохимический и иммунологический (определение антинуклеарного фактора – АНФ – методом непрямой иммуно-

флюоресценции на клетках Hep2 человека, антител к SS-A/Ro, SS-B/La, ANCA screen, cANCA, pANCA, антител к двуспиральной ДНК методом иммуноферментного анализа, ревматоидного фактора – РФ – IgM, высокочувствительного СРБ, С3/С4-комплемента, IgG, IgG4, IgM, IgA, IgE иммунонефелометрическим методом) анализы крови, электрофорез белков, общий анализ мочи проведены всем пациентам в биохимической лаборатории НИИР им. В.А. Насоновой.

Иммунохимические исследования сыворотки крови и мочи для выявления моноклональных белков выполняли в лаборатории гуморального иммунитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (НМИЦ гематологии), стоматологическое обследование (сиалометрия, сиалография, биопсия малой СЖ – нижней губы) и офтальмологическое обследование (тест Ширмера, проба Норна, окрашивание эпителия роговицы флюоресцеином и бенгальским розовым) – в НИИР им. В.А. Насоновой.

Инструментальные исследования. Компьютерная томография (КТ), включая мультиспиральную КТ, и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) органов грудной и брюшной полости, придаточных пазух носа и орбит проводились в разных лечебных учреждениях. Наличие и степень увеличения больших СЖ оценивали при визуальном осмотре и пальпации. Наличие увеличения слезных желез и/или экстраокулярных мышц во всех случаях подтверждалось при помощи КТ или МРТ.

Патоморфологические и молекулярные исследования. Всем пациентам с увеличением СЖ, орбит (в том числе слезной железы), лимфатических узлов (ЛУ) выполнены гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования биоптатов тканей этих органов на базе отдела патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и/или на базе патологоанатомического отделения НМИЦ гематологии. Диагноз лимфомы устанавливали только при наличии гистологического и ИГХ-подтверждения.

В-клеточную клональность по свежемороженой ткани и/или парафиновым блокам оценивали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) по реаранжировкам генов *IgVH* на базе лаборатории молекулярной гематологии НМИЦ гематологии. В случае выявления В-клеточной клональности при отсутствии гистологических признаков фор-

Таблица 1. Нозологические диагнозы у пациентов с увеличением больших СЖ, органов орбит и поражением носа и параназальных синусов, n (%)
Table 1. Nosological diagnoses in patients with major SG enlargement and orbital, nose and paranasal sinuses lesions, n (%)

Симптом	Всего	ГПА	IgG4-C3	БШ	БШ + лимфома	Саркоидоз	Другое
Поражение носа/пазух	24	12 (50)	6 (25)	2 (8,3)	0	0	4 (16,7)
Поражение орбит	18	2 (11,1)	7 (38,9)	0	0	2 (11,1)	7 (38,9)
Увеличение СЖ	46	0	7 (15,2)	14 (30,4)	14 (30,4)	6 (13)	5 (10,9)
Поражение носа + орбит	3	2 (66,7)	1 (33,3)	0	0	0	0
Поражение носа + СЖ	1	0	0	0	0	0	1 (100)
Увеличение СЖ + орбит	5	0	3 (60)	0	0	2 (40)	0
Поражение носа + орбит + СЖ	3	0	3 (100)	0	0	0	0

мирования лимфомы диагноз лимфопролиферативного заболевания (ЛПЗ) отвергался.

Объем исследований определял лечащий врач в зависимости от клинической ситуации.

Для диагностики БШ использовали российские диагностические критерии [3], IgG4-C3 – универсальные диагностические критерии Н. Umehara 2011 г. [4], ЛПЗ – классификацию ВОЗ.

Статистические методы. Анализ данных выполнен с помощью программы MS Excel 2013. Качественные данные представлены в виде абсолютной и относительной частот (выраженной в процентах), количественные данные – в виде среднего (M) со стандартным отклонением (σ).

Результаты. БШ диагностирована у 30 (41%) пациентов, у 14 из которых имелось осложнение – ЛПЗ, а у 9 – развитие МАЛТ-ткани в СЖ без четкой гистологической картины ЛПЗ (несмотря на положительную В-клеточную клональность по данным ПЦР у некоторых пациентов). В 3 из этих наблюдений имелось сочетание БШ с ревматоидным артритом (у 2 пациентов с БШ и лимфомой и у 1 – с поражением носа), у 1 пациентки – СКВ и еще у 1 – лимитированная форма склеродермии (в обоих случаях выявлена МАЛТ-ткань в СЖ). У остальных пациентов диагностированы: гранулематоз с полиангиитом (ГПА) – у 12 (16,4%), IgG4-C3 – у 10 (13,7%), саркоидоз – у 6 (8,2%), нелангергансоклочный гистиоцитоз – у 2 (2,7%), AL-амилоидоз – у 1 (1,4%), опухоль Уортина – у 1 (1,4%), хронический атрофический ринит – у 1 (1,4%), инфекционное поражение у 3 (4,1%; ВИЧ-ассоциированное – у 2, дирофиляриоз – у 1), идиопатический воспалительный псевдотумор (ИВП) – у 6 (8,2%). У 1 больной диагноз установить так и не удалось, несмотря на проведение полного спектра исследований, неоднократное взятие биопсии и консультации смежных специалистов. Диагнозы, верифицированные у пациентов с увеличением больших СЖ, органов орбит и поражением носа и параназальных синусов, представлены в табл. 1.

Массивное увеличение больших СЖ выявлено у 46 больных. В основном (n=28) это были пациенты с БШ, 14 из которых имели лимфопролиферативные осложнения: 13 – сочетание БШ с МАЛТ-лимфомой и 1 – БШ с диффузной В-крупноклеточной лимфомой. При этом в половине наблюдений диагноз впервые был установлен в НИИР им. В.А. Насоновой уже на стадии формирования лимфопролиферативных осложнений. Далее по частоте пораже-

ния больших СЖ следовали: IgG4-C3 (15,2%) и саркоидоз (13%). Более редкими (10,9%) причинами увеличения СЖ были: опухолевое поражение (опухоль Уортина), AL-амилоидоз, нелангергансоклочный гистиоцитоз, ВИЧ-ассоциированный диффузный инфильтративный лимфоцитоз и сиалоаденит в рамках ИВП.

У 39 больных имелось увеличение околоушных слюнных желез (ОУЖ), у 13 – поднижнечелюстных слюнных желез (ПНЧЖ), у 8 – подъязычных СЖ. В абсолютном большинстве случаев увеличение СЖ носило двусторонний характер, их консистенция при пальпации была плотной. У 5 пациенток с высокой активностью БШ (выраженная гипергаммаглобулинемия и внежелезистые проявления) наблюдалось небольшое увеличение СЖ 1-й степени. В связи с отсутствием признаков неблагоприятного прогноза в отношении развития ЛПЗ [5] биопсия у этих пациенток не проводилась. Всех остальных больных направляли на биопсию СЖ и/или увеличенных ЛУ.

Сравнительная демографическая и клинико-лабораторная характеристика пациентов с разными нозологическими диагнозами и увеличением больших СЖ представлена в табл. 2.

Пациенты, у которых было диагностировано ЛПЗ, в целом были старше и имели большую продолжительность симптомов. Только 3 из 14 пациентов ранее получали терапию: 3 пациента – низкие дозы глюкокортикоидов (ГК) и метотрексат до 10 мг/нед, 1 – низкие дозы пероральных ГК и 1 – средние дозы пероральных ГК и циклофосфамид по поводу васкулита при БШ. Практически у половины больных с МАЛТ-тканью в СЖ была выявлена В-клеточная клональность методом ПЦР, однако при гистологическом и ИГХ-исследованиях наличие ЛПЗ не подтвердилось.

Увеличение СЖ при саркоидозе отмечалось на фоне системного течения заболевания: во всех 6 случаях были вовлечены ОУЖ, в 2 – в сочетании с ПНЧЖ и в 1 – все три пары больших СЖ, что сопровождалось быстрым развитием выраженной сухости рта. У всех пациентов при дополнительном обследовании выявлено поражение легких и внутригрудных ЛУ, а у 2 – также паренхиматозных органов брюшной полости. Во всех случаях диагноз подтвержден при гистологическом исследовании биоптатов СЖ или ЛУ.

Поражение орбит чаще всего встречалось при IgG4-C3 (7 пациентов) и ИВП (у 5 из 6). При IgG4-C3 поражение орбит было симметричным, у всех пациентов в процесс вовле-

Таблица 2. Демографическая и клинико-лабораторная характеристика пациентов с разными нозологическими диагнозами и увеличением больших СЖ

Table 2. Demographic, clinical and laboratory characteristics of patients with different nosological diagnoses and major SG enlargement

Показатель	БШ + ЛПЗ (n=14)	БШ + MALT-ткань (n=9)	IgG4-C3 (n=7)	Саркоидоз (n=6)
Мужчины/женщины, n	2/12	0/9	2/5	2/4
Возраст на момент обращения, годы, M±σ	57,6±12,8	49,4±11,2	45,6±8,4	41,2±7,6
Длительность симптомов, мес, M±σ	101,4±61,17	40,2±25,2	47,1±31,6	12±9,6
Сухость во рту	++/+++	++/+++	+/-	+++
Двустороннее увеличение СЖ, n	13	7	7	6
Системность поражения, n	3	3	7	7
Отсутствие предшествующей иммуносупрессивной терапии, n	11	7	Н/п	Н/п
Анти-Ro+, n	12	8	0	0
АНФ Нер2 >1/320, n	14	9	0	0
Повышение уровня IgG4 сыворотки >2 N, n	0	0	7	0
Клональность в ткани (ПЦР), n	13	4	0	—
Гистология	Подтверждение ЛПЗ	Формирование MALT-ткани без признаков ЛПЗ и рестрикции по к/л	Морфологические признаки IgG4-C3 [6], формирование MALT-ткани	Саркоидные гранулемы

Примечание. Н/п – не применимо; здесь и в табл. 3: N – норма.

кались как слезные железы, так и экстраокулярные мышцы. У 6 из 7 больных с IgG4-C3 имелось одновременное увеличение СЖ и слезных желез, а у 3 – также поражение носа (в виде рецидивирующего полисинусита). Диагноз IgG4-C3 был верифицирован по данным биопсии слезной железы у 3 пациентов. При ИВП поражение орбит часто было односторонним с выраженной асимметрией, у 3 из 5 пациентов отмечалось массивное увеличение экстраокулярных мышц в отсутствие признаков дакриoadенита, что сопровождалось односторонним экзофтальмом и диплопией, у 1 из этих больных также обнаружена ретробульбарная локализация псевдотумора. У всех пациентов была исключена эндокринная офтальмопатия. При гистологическом исследовании наряду с умеренно выраженными фиброзными изменениями ткани выявлялся лимфоидный поликлональный инфильтрат с примесью плазматических клеток и отсутствием или секрецией IgG4 в единичных клетках. Признаки поражения орбит также имелись у 2 пациентов с саркоидозом и у 2 – с ГПА (в том числе у 1 больного с костной деструкцией нижней стенки орбиты). Основные клинико-лабораторные характеристики пациентов с поражением орбит представлены в табл. 3.

Кроме описанных выше случаев, наблюдалось массивное поражение периорбитальных тканей по типу ксантелазм у пациента с нелангергансокселеточным гистиоцитозом и увеличением орбиты в рамках редкого трансмиссивного гельминтоза – дирофиляриоза. Поражение носа проявлялось хроническим риносинуситом (у 18 больных) с перфорацией носовой перегородки (у 13) и формированием сед-

ловидной деформации (у 5) или без нее. При этом у 2 пациентов с БШ была выявлена изолированная перфорация носовой перегородки на фоне хронического атрофического ринита и васкулита при отсутствии признаков поражения параназальных синусов. В 2 случаях имелось поражение полости носа по типу разрастания ткани в рамках IgG4-связанного псевдотумора и нелангергансокселеточного гистиоцитоза. У 1 пациентки перфорация носовой перегородки возникла на фоне хронического ЛОР-заболевания.

У пациентов как с ГПА, так и с IgG4-C3 поражение носа наблюдалось в дебюте заболевания, однако при ГПА оно протекало более агрессивно, с образованием грубых корок, рецидивирующими кровотечениями и формированием костных дефектов и деформаций (по типу седловидной). При ГПА, в отличие от IgG4-C3, риносинусит сопровождался значимым повышением уровня СРБ (>3 норм) и лейкоцитозом в периферической крови. У всех пациентов при обследовании в НИИР им. В.А. Насоновой выявлялись ANCA к протеиназе 3 (PR3). Только у 2 из 12 пациентов диагноз ГПА был впервые установлен в НИИР им. В.А. Насоновой, поэтому интерпретация причин риносинусита в половине случаев не вызывала клинических сложностей и не требовала проведения дифференциальной диагностики.

Массивная деструкция костей носа, твердого и мягкого неба была выявлена у 1 пациентки с ВИЧ-ассоциированной оппортунистической инфекцией (микоз). У 1 больной диагноз установить не удалось.

Обсуждение. Хотя спектр заболеваний, проявляющихся увеличением больших СЖ и органов орбит широк, их

Таблица 3. Основные клинико-лабораторные характеристики пациентов с поражением орбит, n
Table 3. Main clinical and laboratory characteristics of patients with orbital lesions, n

Симптом	IgG4-C3 (n=7)	ГПА (n=2)	Саркоидоз (n=2)	ИВП (n=5)
Экзофтальм	0	2	0	3
Симметричность поражения	7	0	2	2
Дакриоаденит	7	0	2	2
Сухость глаз	-/+	-	++	+/-
Заложенность носа	5	2	0	0
Корки в носу	0	2	0	0
Носовые кровотечения	0	2	0	0
Костная деструкция	0	2	0	0
Уровень СРБ	N	>5 N	N	N
Повышение уровня IgG4 сыворотки	7/7	0	-	0
Гистология	Морфологические признаки IgG4-C3 [6]	Некротизирующий васкулит, формирование гранулем	Саркоидные гранулемы	Фиброз и склероз тканей, неспецифический лимфоидный инфильтрат, отсутствие гранулем, некрозов, рестрикции к/л

клинические проявления могут быть на первый взгляд сходными: появление опухолеобразного поражения желез, часто сопровождающееся развитием той или иной степени сухости. Проведение тщательной дифференциальной диагностики абсолютно необходимо для своевременного назначения терапии и предотвращения развития тяжелых осложнений.

Наше исследование представляет собой отражение реальной амбулаторной практики врача-ревматолога, поэтому не всем пациентам выполняли весь возможный комплекс исследований и, к сожалению, не все показатели в одинаковой мере удалось сопоставить. В то же время НИИР им. В.А. Насоновой является центром, в котором аккумулируются самые сложные и тяжелые случаи РЗ, в том числе протекающие с поражением СЖ, орбит и носа / параназальных синусов, поэтому в короткие сроки нам удалось обследовать и оценить большую группу пациентов. В задачи данного исследования не входила детальная характеристика каждой нозологии, скорее, мы стремились представить общую картину, выделив лишь наиболее частые причины поражения СЖ, орбит и ЛОР-органов в реальной ревматологической практике. На основании анализа причин увеличения больших СЖ, органов орбит и поражения ЛОР-органов были сформулированы два алгоритма, которые облегчат практикующим ревматологам выбор дополнительных исследований и направления диагностического поиска (рис. 1, 2).

Патоморфологическое исследование – ведущий метод диагностики, однако предположить тот или иной диагноз в большинстве случаев можно на основании клинико-лабораторных признаков заболевания. При системных РЗ увеличение СЖ и слезных желез чаще всего имеет двусторонний, симметричный характер. Как показали результаты настоящего и предыдущих наших исследований [7], ПНЧЖ чаще вовлекаются при IgG4-C3, что согласуется с данными

зарубежных авторов [8, 9], и, конечно, при AL-амилоидозе [10]. У всех наших пациентов с односторонним увеличением СЖ, кроме 1 больной, был подтвержден альтернативный диагноз (опухоль, гистиоцитоз), поэтому во всех подобных случаях поражения СЖ и слезных желез необходима биопсия.

В настоящем исследовании наиболее часто встречался диагноз БШ. Примечательно, что практически у половины больных этот диагноз был впервые верифицирован в НИИР им. В.А. Насоновой и на момент обращения они уже имели лимфопролиферативные осложнения. У некоторых пациентов БШ ассоциировалась с антицентромерными антителами. Как было показано нами ранее, в таких случаях могут не выявляться «классические» анти-Ro/La-антитела [11], что дополнительно может затруднять своевременную диагностику. Большинство пациентов с лимфомой и массивным увеличением СЖ за счет формирования MALT-ткани ранее не получали терапии, и это могло существенно повлиять на развитие лимфопролиферативных осложнений. Кроме того, появление В-клеточной клональности в тканях также является одной из причин формирования ЛПЗ [5], вероятно, такие пациенты должны получать более интенсивную терапию с применением анти-В-клеточных препаратов и/или цитостатиков.

Поражения носа с костно-деструктивными изменениями характерно в первую очередь для системных некротизирующих ANCA-ассоциированных васкулитов, что подтверждают данные нашего исследования. В то же время крайне редки описания костно-деструктивных поражений и течения по типу «срединной летальной гранулемы» при IgG4-C3 [12–14]. К сожалению, практически все пациенты с поражениями носа и ГПА поступали в наш центр уже на стадии развернутого системного васкулита, с поражением нескольких органов и систем и часто с уже установленным

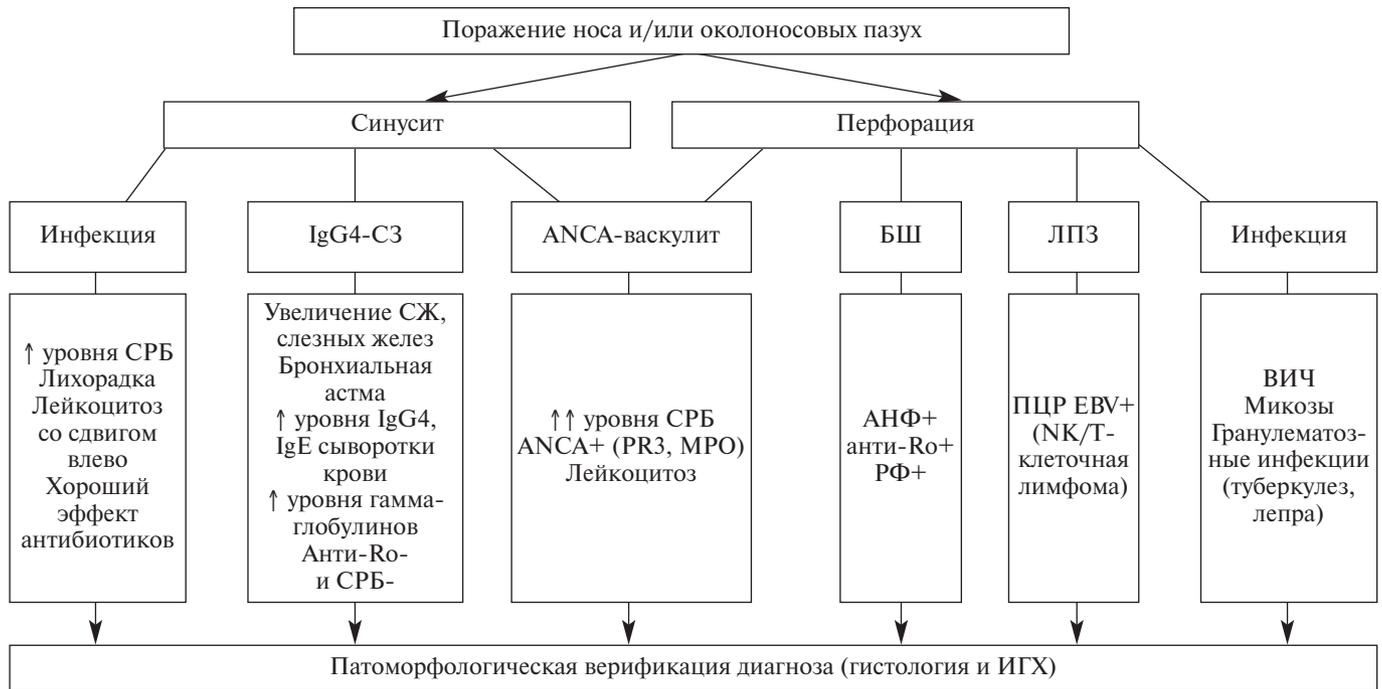


Рис. 1. Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с поражением носа / параназальных синусов. МРО – миелопероксидаза

Fig. 1. Algorithm for differential diagnosis of diseases with nose / paranasal sinuses lesions. MPO – myeloperoxidase

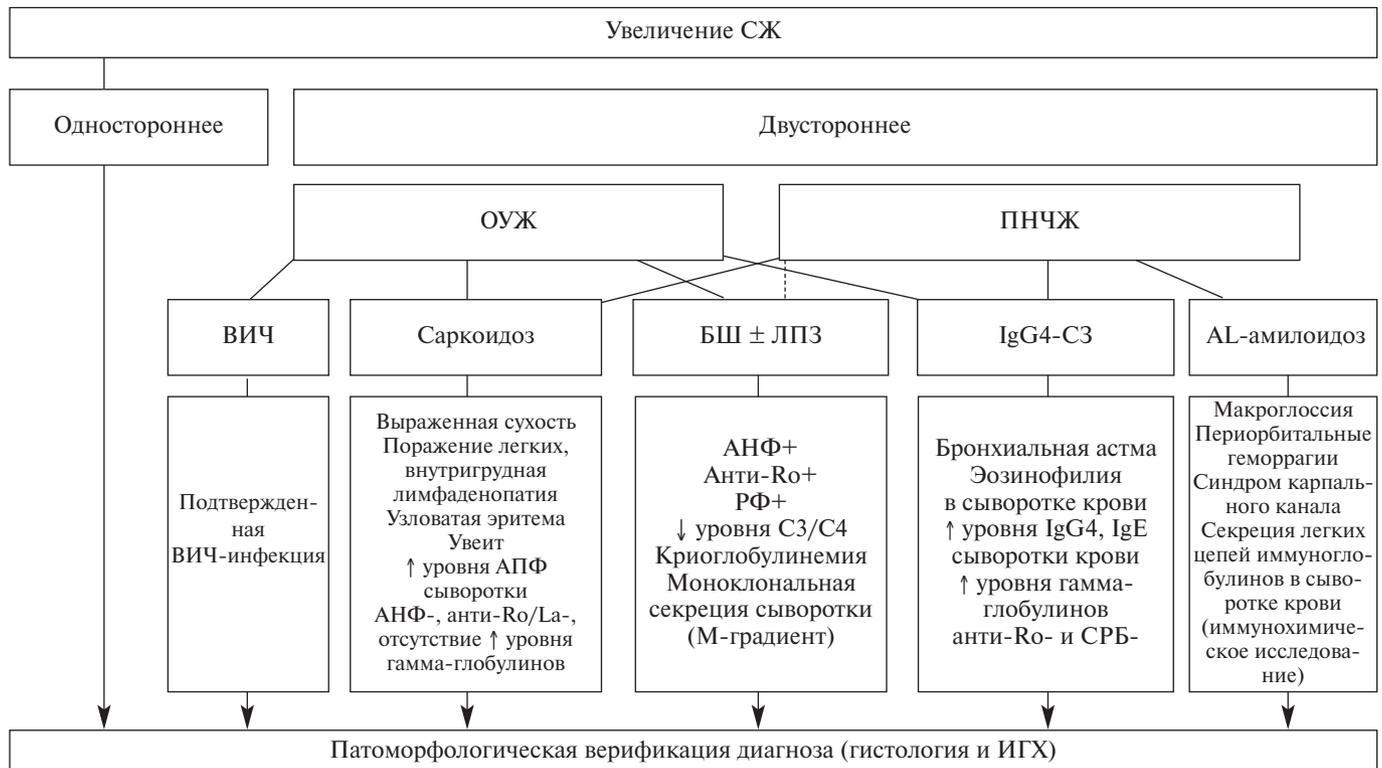


Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с увеличением СЖ.

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

Fig. 2. Algorithm for differential diagnosis of diseases with SG enlargement. АПФ – angiotensin converting enzyme

диагнозом ГПА. В связи с этим данные о ранней дифференциальной диагностике ринита отсутствовали.

Интересно, что, в отличие от поражений СЖ и носа, при поражении органов орбит практически в трети случаев

определенного нозологического диагноза установить не удастся. В нашем исследовании 5 (26%) из 19 пациентов имели «плюс»-ткань в орбите, что сопровождалось яркой клинической картиной с развитием экзофтальма и наруше-

нием зрения у некоторых из них, при этом гистологическое заключение было сформулировано как «воспалительный псевдотумор орбит». Ведение таких пациентов сопряжено с большими трудностями, так как, с одной стороны, по сути отсутствие конкретного нозологического диагноза влечет за собой отказ от назначения иммуносупрессивной терапии, а с другой – пациенты с массивным утолщением экстраорбитальных мышц зачастую значительно хуже, чем, например, пациенты с IgG4-C3, реагируют на терапию и являются стероидорезистентными.

Мы также наблюдали пациентов с инфекционными заболеваниями, в частности с ВИЧ-ассоциированными поражениями. Представляет интерес случай симметричного массивного увеличения ОУЖ (ВИЧ-ассоциированный

диффузный инфильтративный лимфоцитоз) и обширного некротического поражения полости носа и глотки на фоне оппортунистической грибковой инфекции. В настоящий момент ситуация по данной инфекции в России неблагоприятная, и можно ожидать появления большего числа подобных пациентов. Описаны как бессимптомная секрция аутоантител у ВИЧ-инфицированных пациентов, так и сочетание данной инфекции с различными РЗ и, конечно, с ЛПЗ [15, 16].

Заключение. Учитывая возможную схожесть клинических проявлений заболеваний, протекающих с формированием «плюс»-ткани, основой их дифференциальной диагностики должно быть патоморфологическое исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Васильев ВИ, Гайдук ИВ, Пальшина СГ и др. Первичные онкогематологические заболевания, дебютирующие с поражения больших слюнных желез в ревматологической практике. Современная ревматология. 2019;13(1):44-51. [Vasilyev VI, Gaiduk IV, Palshina SG, et al. Primary hematologic malignancies with the onset of involvement of the major salivary glands in rheumatologic practice. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):44-51. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-44-51
2. Васильев ВИ, Сокол ЕВ, Седышев СХ и др. Дифференциальная диагностика ревматических и онкогематологических заболеваний, поражающих полость и придаточные пазухи носа. Терапевтический архив. 2014;86(5):62-72. [Vasilyev VI, Sokol EV, Sedyshev SKh, et al. Differential diagnosis of rheumatic diseases and blood cancers involving the nasal cavity and accessory sinuses. *Terapevticheskii arkhiv*. 2014;86(5):62-72. (In Russ.)].
3. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. С. 228-39. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. P. 228-39].
4. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb;22(1):21-30. doi: 10.1007/s10165-011-0571-z.
5. Goules AV, Tzioufas AG. Lymphomagenesis in Sjögren's syndrome: Predictive biomarkers towards precision medicine. *Autoimmun Rev*. 2019 Feb;18(2):137-43/ doi: 10.1016/j.autrev.2018.08.007.
6. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012 Sep;25(9):1181-92. doi: 10.1038/modpathol.2012.72.
7. Сокол ЕВ, Васильев ВИ, Пальшина СГ и др. Клинико-лабораторная характеристика IgG4-связанного заболевания и алгоритм его диагностики. Терапевтический архив. 2019;91(5):40-8. [Sokol EV, Vasilyev VI, Palshina SG, et al. Clinical and laboratory characteristics of IgG4-related disease and its diagnostic algorithm. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(5):40-8. (In Russ.)].
8. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Sep;67(9):2466-75. doi: 10.1002/art.39205.
9. Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Mechanisms and assessment of IgG4-related disease: lessons for the rheumatologist. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Mar;10(3):148-59. doi: 10.1038/nrrheum.2013.183.
10. Васильев ВИ, Городецкий ВР, Радеска-Лоповок СГ и др. Новые подходы к определению органных поражений при AL-амилоидозе. Научно-практическая ревматология. 2012;50(1):83-90. [Vasilyev VI, Gorodetskii VR, Radeska-Lopovok SG, et al. New approaches to the determination of organ lesions in AL-amyloidosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012;50(1):83-90. (In Russ.)].
11. Чальцев БД, Васильев ВИ, Пальшина СГ и др. Сравнительная характеристика клинико-лабораторных особенностей болезни Шёгрена с антицентромерными антителами и «классического» субтипа заболевания. Научно-практическая ревматология. 2021;59(2):158-63. [Chaltsev BD, Vasilyev VI, Palshina SG, et al. Comparative characteristics of the clinical and laboratory features of the primary Sjögren's syndrome associated with anticentromere antibodies and the «classic» subtype of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2021;59(2):158-63. (In Russ.)].
12. Della-Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, et al. IgG4-related midline destructive lesion. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1434-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205187.
13. Prabhu SM, Yadav V, Irodi A, et al. IgG4-related disease with sinonasal involvement: A case series. *Indian J Radiol Imaging*. 2014 Apr;24(2):117-20. doi: 10.4103/0971-3026.134384.
14. Lindau RH, Su YB, Kobayashi R, et al. Immunoglobulin G4-related sclerosing disease of the paranasal sinus. *Head Neck*. 2013 Oct;35(10):E321-4. doi:10.1002/hed.23175.
15. Im JH, Chung MH, Park YK, et al. Antinuclear antibodies in infectious diseases. *Infect Dis (Lond)*. 2020 Mar;52(3):177-85. doi:10.1080/23744235.2019.1690676.
16. Пономарева ЕЮ, Шульдяков АА, Анащенко АВ и др. Клиническая манифестация ВИЧ-инфекции, имитирующая ревматические заболевания. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):525-30. [Ponomareva EYu, Shuldyakov AA, Anashchenko AV. The clinical manifestation of HIV infection simulating rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2018;56(4):525-30. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

1.09.2021/22.10.2021/25.10.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы «Мультимодальные подходы выбора инновационной терапии системных заболеваний соединительной ткани» (№ АААА-А19-119021190145-2).

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

The investigation has been conducted within scientific topic №АААА-А19-119021190145-2 «Multimodal approaches to the choice of innovative therapy for systemic connective tissue diseases».

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Сокол Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-2191-9361>

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

Чальцев Б.Д. <https://orcid.org/0000-0003-4188-3578>

Хван Ю.И. <https://orcid.org/0000-0003-2314-1466>

Головина О.А. <https://orcid.org/0000-0001-7247-545X>