

**ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА IgG4-СВЯЗАННЫХ СИАЛАДЕНИТОВ
И БОЛЕЗНИ ШЕГРЕНА В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-СТОМАТОЛОГА**

**Е.Б. Родионова¹, В.И. Васильев¹, Е.В. Сокол¹, С.Г. Пальшина¹,
Т.Н. Сафонова², С.Г. Раденска-Лоповок³, Е.И. Селифанова¹**

¹ФГБНУ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой

²ФГБНУ НИИ глазных болезней

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

г. Москва, Россия

Резюме. Целью исследования является представление клинической, лабораторной, морфологической и иммуноморфологической характеристик сиаладенитов, связанных с IgG4-заболеванием, позволяющих проводить дифференциальную диагностику с сиаладенитами при БШ.

С 2004 по 2013 год в НИИР им. Н.А. Насоновой обследовано 289 пациентов с клиникой значительного увеличения всех типов слюнных желез (БСЖ, МСЖ губы и неба). Из 289 обследованных больных, диагноз IgG4 – связанный сиаладенит (IgG4-СС) был поставлен 32 пациентам (11%). Только у 3 (9,4%) больных выявлено изолированное поражение ПЧСЖ. У остальных больных 29 (90,6%) этой группы было сочетанное поражение нескольких органов в рамках IgG4 – СЗ. Предложен алгоритм проведения клинических, лабораторных и морфологических обследований, позволяющий врачу-стоматологу заподозрить IgG4 – СС у пациента и принять полноценное участие в дифференциальной диагностике с болезнью Шегрена, совместно с врачом - ревматологом. Определение у пациентов со значительным увеличением БСЖ IgG4-иммуноглобулинов в сыворотке крови более 1,35 г/л позволяет заподозрить наличие IgG4 – СС. Следующим звеном обследования является проведение малоинвазивной биопсии увеличенной БСЖ, с последующим проведением морфологического и иммуногистохимического исследования. Присутствие в ткани биоптата более 40% плазматических клеток, секретирующих IgG4 иммуноглобулины является обязательным для постановки диагноза IgG4-СС.

Ключевые слова: большие слюнные железы (БСЖ), IgG-4-связанные заболевания (IgG4-C3), IgG-4-связанный сиаладенит (IgG4-CC), болезнь Шегрена (БШ), биопсия слюнных желез.

**DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF IgG-4-RELATED SIALADENITIS AND PRIMARY
SJOJREN'S SYNDROME IN PRACTICE OF STOMATOLOGIST**

**E.B. Rodionova¹, V.I. Vasilev¹, E.V. Socol¹, S.G. Palshina¹, T.N. Saphonova²,
S.G. Radenska-Lopovok³, E.I. Selifanova¹**

¹FSFIS Research Institute of Rheumatology n.a. V.A. Nasonova

²Research institute of Ophthalmic disease

³First Medical university n.a. I.M. Sechenov

Moscow, Russia

Summary. The aim of this publication is to analyze data on the pathological changes developing in salivary glands at IgG4-related disease (IgG4-RD) and pSS (clinical, laboratory, histological and immunohistochemistry signs).

From 2004 to 2013 289 patients with enlarged parotid and submandibular glands have been inspected. Among them 32(11%) patients IgG4-RD were diagnosed. 3 (9%) patients had IgG4-RD sialadenitis only, whereas involvement of a few organs ran as an IgG4-RD systemic disease in 29(91%). Two groups of patients with IgG4-RS (n = 32) and pSS (n = 57) have been compared and diagnostic algorithm offered. The determination of blood IgG4 (>2 g/l) in patients with enlarged parotid and submandibular glands may suggest the presence IgG4-RS. Morphological and immunomorphological examinations of major salivary gland biopsy should be performed. More than 40% of plasmatic cells secreting IgG4 – antibody evidence to IgG4-RS development.

Key words: major salivary gland, IgG-4-related disease (IgG4-RD), IgG-4-related sialadenitis (IgG4-RS), primary Sjogren's syndrome (pSS), salivary gland biopsy.

Клиника многих аутоиммунных, лимфопролиферативных, гранулематозных, воспалительных, инфекционных, хронических гепатобиллиарных

и нейроэндокринных заболеваний может дебютировать в челюстно-лицевой области с поражения больших и малых слюнных желёз. Увеличение поднижнечелюстных слюнных желёз

(ПЧСЖ) наблюдается при ряде ревматических (аутоиммунные сиалоадениты при болезни и синдроме Шёгрена, IgG4-связанных сиалоаденитах (IgG4 – СС), ANCA-ассоциированных васкулитах и т.д.), стоматологических (вирусные/бактериальные сиалоадениты, сиалозы и т.д.) и онкогематологических заболеваниях (В-клеточные и Т клеточные лимфомы с поражением слюнных желёз, плазматические дискразии и т.д.) [1].

Расширенное стоматологическое обследование пациентов при диагностике системных заболеваний давно используется в медицине, как в нашей стране, так и за рубежом. В арсенал стоматолога входят следующие методы диагностики:

Общие методы – применяемые при обследовании всех больных (опрос, осмотр, пальпация)

Частные методы – зондирование выводных протоков, исследование секреторной функции (сиалометрия), качественный анализ слюны, сиалогграфия, пантомосиалогграфия, пункционные и малоинвазивные биопсии слюнных желёз (СЖ).

Специальные методы исследования

- функциональная диагностика (стереорентгенография, сиалотомография, компьютерная томография, радиосиалогграфия, сцинтиграфия, эхосиалогграфия, УЗИ-исследование СЖ, термовизиография, МРТ-исследования СЖ).
- гистологические методы исследования – морфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование состава пунктатов и биоптатов СЖ.

Все они хорошо освещены в отечественных и зарубежных руководствах по стоматологии [2-5]. При этом только гистологические и иммуногистохимические методы изучения биоптатов СЖ являются обязательными для постановки диагноза синдрома/болезни Шёгрена (СШ/БШ), IgG4-связанного заболевания (IgG4-СЗ), гранулематозных сиалоаденитов (саркоидоза), а также оказывают помощь в диагностике хронических гепатобилиарных поражений и осложнений всех этих патологических состояний в виде лимфопрлиферативных заболеваний (ЛПЗ) [6].

В настоящей работе подробнее остановимся на алгоритме обследования пациентов с подозрением на IgG4-СЗ, проявляющегося поражением БСЖ, и БШ с похожей симптоматикой.

IgG4-связанное заболевание – системное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся формированием опухолеподобных фибровоспалительных очагов в различных органах и тканях, повышением IgG4 – иммуноглобулинов в сыворотке крови у большинства больных и выраженной инфильтрацией поражённых тканей IgG4-

позитивными (IgG+) плазматическими клетками.

Еще в 1888 г. J. Mikulicz [7] впервые подробно описал больного со значительным увеличением слёзных и всех групп слюнных желёз: нёбных, околоушных (ОУЖ) и ПЧСЖ, без признаков снижения их функции. В 1896 г. H.Kuttner [8] описал опухолеподобное поражение ПЧСЖ с гистологически выраженными признаками лимфоплазматической инфильтрации и фиброза ткани СЖ. В 1933 г. на основании сходства гистологических проявлений в слюнных железах при БМ и БШ, W.S. Morgan и V.Castelman в 1953 году предложили рассматривать БМ как вариант болезни Шёгрена [9]. До конца XX столетия в зарубежной литературе БМ рассматривали как вариант БШ несмотря на то, что в отечественной литературе мы подробно останавливались на клинических, рентгенологических, гистологических и лабораторных различиях между этими заболеваниями и считали, что БМ является самостоятельным патологическим процессом [10,11]. Появление более точной лабораторной диагностики (-анти - Ro\La антитела), а также обнаружение высоких уровней IgG4 – антител в сыворотке и биопсийном материале пациентов с БМ подтвердило наши предположения [10].

Диагностические критерии IgG4 – СЗ в настоящее время четко определены [12,13].

1. Клинический – наличие узлового или диффузного увеличения органа.
2. Гистологический – присутствие в тканях поражённого органа лимфоплазматического инфильтрата, часто с формированием лимфоидных фолликулов, муароподобный (сториформный) фиброз тканей поражённого органа, облитерирующий флебит.
3. Иммуногистохимический – наличие большого пула плазматических клеток, секретирующих IgG4 – иммуноглобулины. Значимым для диагностики является соотношение плазматических клеток IgG4/IgG > 40%
4. Серологический – повышение в сыворотке крови уровня IgG4 – антител – более 1,35 г/л.

Полиорганной формой IgG4 – СЗ является мультифокальный фиброз [14]. Согласно международным рекомендациям названия «болезнь Микulichа» и «опухоль Кютнера» рекомендовано заменить на термин «склерозирующий сиалоаденит» [15].

Болезнь Шегрена – аутоиммунное заболевание, протекающее с тяжёлым поражением слюнных и слезных желёз, частым осложнением которого является развитие лимфопрлиферативных процессов.

Диагностика и лечение БШ/СШ проводится в НИИР им Н.А. Насоновой более 40 лет командой специалистов (ревматолог, стоматолог, офтальмолог, морфолог) во главе с д.м.н., профессором-ревматологом Васильевым В.И. В основе диагностики этого заболевания лежат разработанные и дополненные в 2001 году критерии оценки пациента с подозрением на БШ/СШ [10]. К стоматологическим признакам БШ/СШ относят ксеростомию, картину паренхиматозного паротита, выявляемую при проведении сиалографического обследования, присутствие фокусов лимфогистиоцитарного инфильтрата (ЛГИ) более 50 мононуклеарных клеток в биоптатах малой слюнной железы [16].

Материалы и методы

С 2004 по 2013 год в НИИР им. Н.А. Насоновой в лабораторию методов интенсивной терапии ревматических заболеваний поступило 289 пациентов с клиникой значительного увеличения всех типов слюнных желез (БСЖ, МСЖ губы и неба) для верификации диагноза.

Обязательным условием включения пациентов в исследование служило полное подтверждение нозологического диагноза IgG4 – С3 в соответствии с международными критериями, описанными выше. Также пациентам проводился полный спектр стоматологических, офтальмологических и лабораторных обследований для исключения БШ/СШ в соответствии с российскими критериями 2001 года [10].

Группа пациентов с БШ (57 человек) набиралась, как часть диссертационной работы по дифференциальной диагностике лимфопролиферативных заболеваний при БШ.

Лабораторное исследование включало: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с электрофорезом белков сыворотки, иммунологические методы исследования (определения ревматоидного фактора, СРБ, иммуноглобулинов классов G, A, M, G4 (нефелометрический метод на аппарате BNProSPEC)). Исследование уровней фракций С3/С4 комплемента, антинуклеарных антител, антител к SSA/Ro и SSB/La, антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) выполняли методом ELISA (“Orgentec” Германия).

Иммуноморфологическое исследование биоптатов проводилось с помощью панели антисывороток CD20, CD138, kappa, lambda, IgG, IgG4 (клон HP 6025, Zymed). Использованы специально разработанные малоинвазивные методики взятия биоптатов ПЧСЖ, ОУЖ, слезных желез.

Результаты

По нашим данным из 289 больных, поступивших в лабораторию методов интенсивной терапии ревматических заболеваний, диагноз IgG4 – связанный сиаладенит (IgG4 – СС) был поставлен 32 пациентам (11%). Возраст дебюта заболевания составил от 13 до 77 лет (медиана 42,2 года). Длительность течения заболевания на момент постановки диагноза в среднем составила 4,4 года. Только у 3 (9,4%) больных выявлено изолированное поражение ПЧСЖ. У остальных 29(90,6%) больных этой группы было сочетанное поражение нескольких органов в рамках IgG4 – С3. Полностью удовлетворяли критериям диагноза IgG4 – СС по типу БМ (увеличение всех групп слюнных и слезных желез) 17 (52,2%) больных [17].

Клинические симптомы и лабораторные показатели, выявленные в группе IgG4 – С3 в сравнении с БШ, описаны в таблице 1.

Таблица 1

Частота развития клинических и лабораторных проявлений в группах пациентов с IgG4 – СС и болезнью Шегрена

Клинические проявления	IgG4-С3 n=32 абс. (%)	БШ n=57 абс. (%)
Ксеростомия	8 (25)	29 (50,9)
Увеличение ОУЖ	23 (71,9)	57 (100)
Увеличение ПЧСЖ	31 (96,9)	8 (14)
Паренхиматозный паротит	0	26 (45,6)
ЛГИ в МСЖ	n=15 / 8 (53,3)	n=52 / 21 (40,4)
ЛГИ в БСЖ	в работе	n=16 / 16 (100)
Лимфаденопатия	1 (3,1)	10 (17,5)
АНФ	13 (40,6)	50 (98)
Ревматоидный фактор	8 (25)	52 (84,6)
Анти Ro -антитела	2 (6,3)	37 (32,4)

Только у 8 (25%) пациентов была выявлена ксеростомия и формирование синдрома «сухого глаза» без признаков эпителиопатии. При сиало-



Рис. 1. Сиалограмма ОУЖ при болезни Шегрена. Паренхиматозный паротит. Сиалодохит.

Морфологическое исследование тканей биоптатов БСЖ выявляло присутствие фокусов ЛГИ более 50 мононуклеарных клеток в 100% случаев в обеих группах.

Иммуногистохимическое исследование тканей ОУЖ, ПЧСЖ демонстрировали соотношение IgG4/IgG от 40% до 95% у всех пациентов, тогда как выраженные проявления фиброза наблюдались только в биоптатах ПЧСЖ.

В случаях IgG4 – СС по типу БМ явления фиброза были минимальными. Наблюдалось формирование фолликулоподобных структур и MALT – ткани.

Интересно, что в процессе наблюдения у всех пациентов развилось поражение ПЧСЖ и у 2/3 больных ОУЖ и области орбит. Признаки аутоиммунных нарушений в группе IgG-4 – СС были выявлены у 13 (40,6%) пациентов в виде повышения антинуклеарного фактора (АНФ) и у 8 (25%) как повышение ревматоидного фактора (РФ). Были выявлены 2 (6,3%) случая положительных анти - Ro – антител. При этом титры аутоиммунных антител были значительно ниже, чем при БШ [17].

Заключение

Диагностика IgG4 – СС является непростой многофакторной системой, требующей содружественной работы врачей нескольких специальностей. Приоритет постановки диагноза при этой патологии принадлежит врачу-ревматологу. Врач-стоматолог является первым специалистом,

графическом исследовании ни одного случая паренхиматозного паротита выявлено не было (рис. 1, 2).



Рис. 2. Сиалограмма ОУЖ при IgG4-связанном сиаладените. Неравномерность в заполнении паренхимы. Прерывистость в заполнении протоков.

к которому попадают пациенты с увеличением БСЖ. В стоматологической практике увеличение СЖ принято связывать либо с ростом солидной опухоли, либо с БШ. IgG4 – С3-новая группа системных заболеваний, выделенная около 10 лет назад, диагностика которых основана на иммуногистохимическом методе обследования. Соответственно диагностика IgG4 – С3 стоматологом без проведения специальных методов обследования трудна и может привести к ошибкам.

В связи с этим нами предлагается диагностический алгоритм, позволяющий оптимизировать проведение дифференциальной диагностики между БШ/СШ и IgG4 – С3 с поражением слюнных желез (схема).

Исключение таких заболеваний как эпидемический паротит, слюнно-каменная болезнь, солидные опухоли, нейроэндокринные нарушения, приводящие к увеличению БСЖ, обычно не вызывают больших затруднений у врачей стоматологического профиля.

Следующим этапом дифференциальной диагностики сиаладенита при БШ и IgG4 – СС является направление пациента на иммунологический анализ крови, а также сиалографию БСЖ, по результатам которых назначается диагностическая биопсия увеличенного органа с последующим иммуногистохимическим окрашиванием тканей (в случае IgG4 – СС).

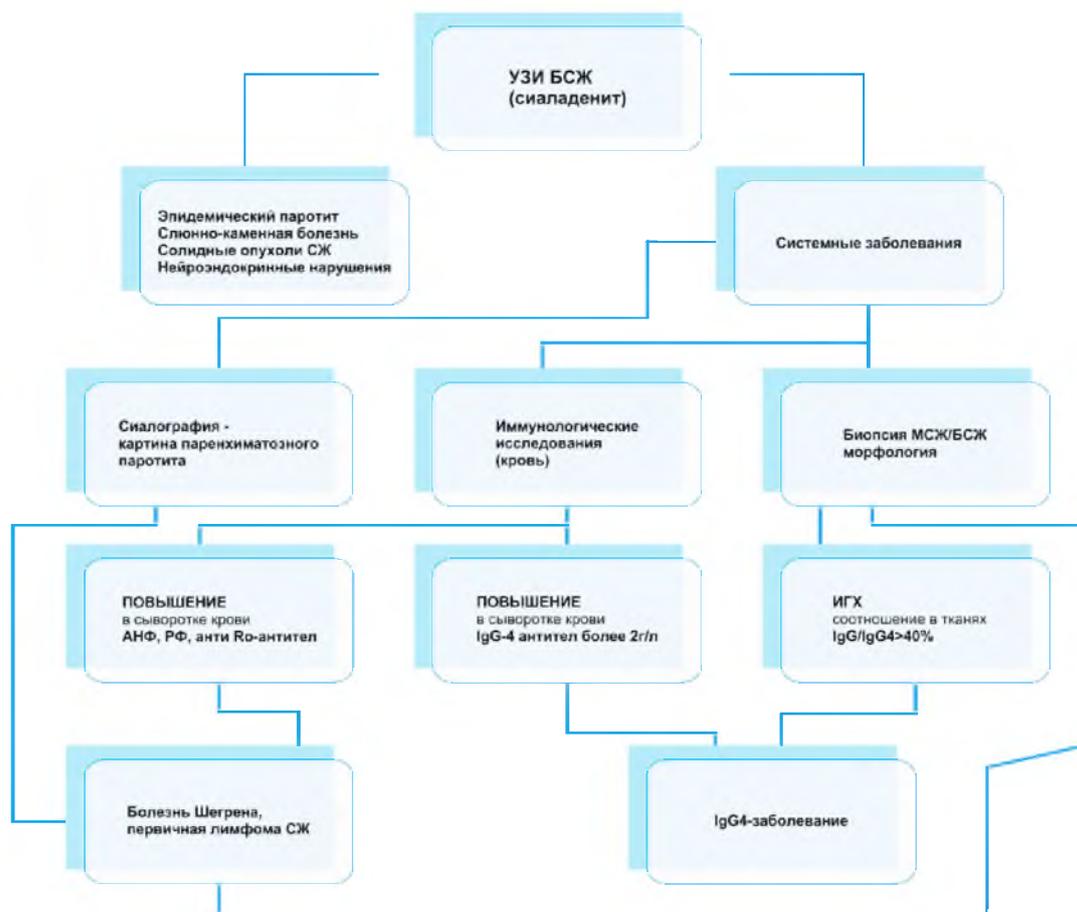


Схема. Алгоритм обследования пациентов с увеличением больших слюнных желез в рамках стоматологического приема:

*БСЖ – большие слюнные железы, МСЖ – малые слюнные железы
АНФ – антинуклеарный фактор, РФ – ревматоидный фактор,
ИГХ – иммуногистохимическое окрашивание тканей.*

Рекомендации

1. Сиалографический метод позволяет надежно дифференцировать характер поражения БСЖ при БШ/СШ и IgG4 – СЗ и рекомендуется к внедрению в медицинских учреждениях ревматологического профиля.
2. Оценка только морфологических данных биопсии СЖ, чаще всего доступной врачам, приводит к гипердиагностике БШ и постановке ошибочного диагноза, что ведет к назначению неправильного лечения.
3. Оценка уровня IgG4 в сыворотке крови пациента совместно с иммуногистохимическим окрашиванием биопсированных тканей БСЖ на CD138, IgG и IgG4 резко увеличивает процент правильно поставленных диагнозов.

Литература

1. Васильев, В.И. Характеристика онкогематологических заболеваний, протекающих с поражением слюнных желез и области орбит/ В.И. Васильев, О.А. Лозвиненко, С.Х. Седьшев. - В кн. *Болезни и травмы слюнных желез*. - М.: Триада, 2012. – С. 49-52.
2. *Заболевания и повреждение слюнных желез*/ [И.Ф. Ромачёва, Л.А. Юдин, В.В. Афанасьев и др.]. - М.: «Медицина», 1987. – 237 с.
3. Афанасьев, В.В. *Слюнные железы. Болезни и травмы: Руководство для врачей* / В.В. Афанасьев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 295 с.
4. Денисов, А.Б. *Слюнные железы и слюна*/ А.Б. Денисов. - М.: Издательство РАМН, 2003. – 132 с.
5. *Salivary Gland Disorders* / Editors: Myers E.N., Ferris R.L. - Springer, 2007. – 517 p.
6. *The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications* / [Campo E., Swerdlow S.H., Harris N.L. et al.] // *Blood*. - 2011. - Feb 7; №117(19). – P. 5019-32.
7. Mikulicz, J. *Über eine eigen artige symmetrische Erkrankung der Tränen – und Mund speichel drusen. Beitr z Chir Fetscrft Theodor Billroth*. - Stuttgart, 1892. – P. 610-630.

8. Kuttner, H. *Ueberent zundliche tumoren der subm axillar-speicheldruse* / H. Kuttner // *Beitr.Klin.Chir.* – 1896. - №15. – P. 815-834.
9. Morgan, W.S. *Clinical of "Mikulicz's Disease: Clinicopathologic study* / W.S. Morgan, B.A. Castleman // *The American journal of pathology.* – 1953. – Vol. 29. –P. 471-503.
10. Васильев, В.И. Критерии диагноза болезни и синдрома Шегрена. В кн. *Избранные лекции по клинической ревматологии* / В.И. Васильев, М.В. Симонова, Т.Н. Сафонова; под ред. В.А. Насонова, Н.В. Бунчука. - М.: Медицина, 2001. – С. 112-132.
11. Симонова, М.В. Дифференциальная диагностика болезни Микулicza и болезни Шегрена/ М.В. Симонова, В.И. Васильев, Н.Н. Корнилова// *Стоматология.* - М. - 1988. - №3. – С. 71-73.
12. *IgG4-related disease: a new kid on the block or an old acquaintance?* / [G. Beyer, T. Schwaiger, M. Lerch et al.] // *United European Gastroenterology Journal.* - 2014. - Vol. 2(3). – P. 165-172.
13. *IgG4-Related Disease: Diagnostic Methods and Therapeutic Strategies in Japan* / [Y. Masaki, H. Shimizu, T. Sato Nakamura et al.] // *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology.* – 2014. – Vol. 54 (2). – P. 95-101.
14. Divatia, M. *IgG4-Related Sclerosing Disease, an Emerging Entity: A Review of a Multi-System Disease* / M. Divatia, S. Kim, J. Ro // *Yonsei Medical Journal.* – 2012. – Vol. 53(1). – P. 15.
15. *Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations* / [J.H. Stone et al.] // *Arthritis and rheumatism.* – 2012. – Vol. 64. – №10 – P. 3061-3067.
16. *Ревматология: Клинические рекомендации* / Под. Ред.Акад. РАМН Е.Л. Насонова. – 2-е изд., испр. и доп. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
17. Васильев, В.А. Связанные с IgG-4 поражения слюнных желез/В.И. Васильев, Е.В. Сокол, Е.Б. Родионова//*Терапевтический архив.* - М 2015. - №8. - 92-102.