



Н. Ф. СОРОКА, И. П. ГРИГОРЧУК

ИММУНОГЛОБУЛИН G4-СВЯЗАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Белорусский государственный
медицинский университет

Представлен обзор литературы касательно иммуноглобулин G4-связанного заболевания (IgG4-связанное заболевание). Приведена основная концепция данной патологии, излагаются диагностические критерии, терминология заболевания. Рассматривается эпидемиология болезни. Подробно изложены клинические проявления IgG4-связанного заболевания, симптоматика при поражении поджелудочной железы, гепатобилиарного тракта, слюнных желез, глазницы, лимфатических узлов, клетчатки забрюшинного пространства, аорты, средостения, мягких тканей, кожи, центральной нервной системы, молочной железы, почек, предстательной железы, легких, верхних дыхательных путей, щитовидной железы. Приведены характерные изменения лабораторных тестов. Подчеркнуто, что для диагностики IgG4-связанного заболевания важнейшее значение имеет иммуногистохимический анализ с количественным определением IgG4+ плазматических клеток. Изложены современные подходы к лечению IgG4-связанного заболевания, показано, что основой лечения в настоящее время является применение глюкокортикоидов. Обсуждаются вопросы перспектив изучения IgG4-связанного заболевания.

Ключевые слова: IgG4-связанное заболевание, глюкокортикоидные гормоны.

Имуноглобулин G4-связанное заболевание (IgG4-связанное заболевание) представляет собой новую нозологическую форму, предложенную сравнительно недавно, которая характеризуется поражением различных органов и систем с повышением у большинства пациентов содержания IgG4 в сыворотке крови [1].

Японская исследовательская группа по изучению этого заболевания достигла консенсуса в определении основной концепции патологии и сформулировала ее следующим образом:

1) IgG4-связанное заболевание характеризуется увеличением или развитием узловых/гиперпластических изменений в различных органах, возникающих одновременно или в разные промежутки времени, причиной возникновения которых является выраженная инфильтрация лимфоцитами и IgG4+ плазматическими

клетками с образованием фиброза неясной этиологии;

2) IgG4-связанное заболевание может поражать различные органы, включая поджелудочную железу, желчные протоки, слезные и слюнные железы, щитовидную железу, легкие, печень, почки;

3) изменения в органах могут развиваться синхронно или нет;

4) клинические симптомы варьируют в зависимости от пораженного органа или органов с развитием у некоторых пациентов серьезных осложнений в виде симптомов обструкции или компрессии вследствие органомегалии или гипертрофии, а также дисфункции органа, вызванной клеточной инфильтрацией или фиброзом;

5) IgG4-связанное заболевание возникает в основном у мужчин среднего и пожилого возраста;

6) у многих пациентов с IgG4-связанным заболеванием эффективна терапия глюкокортикоидами;

7) выраженность фиброза при этом заболевании зависит от поражения конкретного органа [2].

Терминология

Ранее для описания IgG4-связанного заболевания использовали различные термины, включая «IgG4-связанное склерозирующее заболевание», «IgG4-связанное аутоиммунное заболевание», «IgG4-связанное системное заболевание», «IgG4-ассоциированный мультифокальный системный фиброз», «системный IgG4-плазмоцитарный синдром (SIPS)», «IgG4-связанный мультиорганный лимфопролиферативный синдром (IgG4-MOLPS)». Исследователи, изучавшие IgG4-связанное заболевание, после детального анализа терминологии и сущности заболеваний, обозначенных этими терминами, пришли к выводу, что речь идет об одной и той же патологии и предложили для ее обозначения термин «IgG4-связанное заболевание» [3]. Номенклатура клинических проявлений со стороны различных органов и систем организма при IgG4-связанном заболевании [3, 4] представлена в табл. 1.

Номенклатура клинических проявлений со стороны различных органов и систем при IgG4-связанном заболевании

Ткань, орган	Классический термин	IgG4-связанный термин
Поджелудочная железа	Аутоиммунный панкреатит (АИП)	IgG4-связанный панкреатит (АИП 1-го типа)
Желчные протоки, желчный пузырь и печень	Склерозирующий холангит	IgG4-связанный склерозирующий холангит IgG4-связанный холецистит IgG4-связанная гепатопатия
Щитовидная железа	Тиреоидит Риделя Тиреоидит Хашимото	IgG4-связанное заболевание щитовидной железы
Слюнные и слезные железы	Болезнь Микулича Опухоль Кюттнера	IgG4-связанный дакриoadенит IgG4-связанный сиаладенит IgG4-связанный паротит IgG4-связанное заболевание подчелюстных желез
Глазница	Опухоль глазницы	IgG4-связанное офтальмологическое заболевание IgG4-связанная воспалительная псевдоопухоль глазницы IgG4-связанное панорбитальное воспаление IgG4-связанный орбитальный миозит
Легкие, средостение, плевра	Интерстициальная пневмония	IgG4-связанное заболевание легких IgG4-связанный медиастит IgG4-связанный плеврит
Почки	Тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН)	IgG4-связанное заболевание почек ТИН в рамках IgG4-связанного заболевания Мембранозный гломерулонефрит в рамках IgG4-связанного заболевания
Забрюшинное пространство, артерии	Ретроперитонеальный фиброз Лимфоплазмочитарный аортит Воспалительная аневризма аорты	IgG4-связанный ретроперитонеальный фиброз IgG4-связанный аортит/периаортит IgG4-связанный периаартериит
Кожа	Псевдолимфома кожи	IgG4-связанное заболевание кожи
Гипофиз	Аутоиммунный гипофизит	IgG4-связанный гипофизит
Менингеальная оболочка	Гипертрофический пахименингит	IgG4-связанный пахименингит
Лимфатические узлы		IgG4-связанная лимфаденопатия
Молочная железа		IgG4-связанный мастит
Предстательная железа		IgG4-связанный простатит
Другие		IgG4-связанное периневральное заболевание IgG4-связанный мезентерит IgG4-связанный эпидидимоорхит IgG4-связанная паратестикулярная псевдоопухоль IgG4-связанный перикардит

Эпидемиология

IgG4-связанное заболевание встречается чаще у мужчин среднего и пожилого возраста. В отношении распространенности этой патологии имеются ограниченные сведения. Наибольшее количество эпидемиологических исследований проведено в Японии и сфокусировано на аутоиммунном панкреатите. Частота встречаемости (преваленс) аутоиммунного панкреатита в Японии составила 0,8 случая на 100 000 человек. Заболеваемость (инциденс) — 0,28—1,08 на 100 000. Ежегодно диагностируют 336—1300 новых случаев. В Японии примерно у 26 000 пациентов IgG4-связанное заболевание развилось в последние 20 лет [1].

Диагностические критерии

Сегодня имеется алгоритм (гайдлайн) диагностики IgG4-связанного заболевания. Ниже приведены клинические и лабораторные данные, при наличии которых врач должен подумать о возможности развития у пациента IgG4-связанного заболевания.

Клинические признаки, *высоко значимые* для диагностики IgG4-связанного заболевания:

- симметричное припухание слезных, околоушных или подчелюстных желез;
- аутоиммунный панкреатит;
- воспалительная псевдоопухоль;
- ретроперитонеальный фиброз;

• подозрение в отношении болезни Кастлемана.

Лабораторные данные, *высоко значимые* для диагностики IgG4-связанного заболевания:

- уровень IgG4 в сыворотке крови более 135 мг/дл;
- соотношение IgG4+ клетки/IgG+ клетки более 40% по данным биопсии.

Клинические данные, *значимые* для диагностики IgG4-связанного заболевания:

- одностороннее увеличение одной из следующих желез — слезные, околоушные или подчелюстные;
- псевдоопухоль орбиты;
- склерозирующий холангит;
- простатит;
- гипертрофический пахименингит;
- интерстициальный пневмонит;
- интерстициальный нефрит;
- тиреоидит/гипофункция щитовидной железы;
- гипофизит;
- воспалительная аневризма аорты.

Лабораторные данные, *значимые* для диагностики IgG4-связанного заболевания:

- гипергаммаглобулинемия неясного генеза;
- гипокомплементемия или присутствие иммунных комплексов;
- повышение уровня IgE или эозинофилов;
- опухолеподобное изменение или припухание лимфатических узлов, выявленное при применении скintiграфии с галлием или FDG-PET.

В табл. 2 и на рисунке представлены диагностические критерии IgG4-связанного заболевания [5].

При вовлечении в процесс таких органов, как поджелудочная железа, головной мозг, ткани орбиты, клетчатка забрюшинного пространства, осуществить взятие биопсии технически сложно. Однако гистологическое исследование в подобных случаях чрезвычайно важно для проведения дифференциального диагноза и исключения в первую очередь опухолей пораженных органов и тканей. Поскольку инфильтрация IgG4+ плазматическими клетками может встречаться при других заболеваниях (ревматоид-

Таблица 2

Диагностические критерии IgG4-связанного заболевания

Обследование	Характерные признаки	Диагноз IgG4-связанного заболевания
Клиническое (1)	Диффузное/локализованное увеличение или опухолевидное образование в одном или нескольких органах	Достоверный: 1 + 2 + 3
Гематологическое (2)	Повышение содержания IgG4 в сыворотке крови (>135 мг/дл)	Вероятный: 1 + 3
Гистологическое (3)	Выраженная лимфоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация и фиброз. Инфильтрация IgG4+ плазматическими клетками (индекс IgG4+/IgG+ клетки >40% и >10 IgG4+ плазматических клеток в поле зрения)	Возможный: 1 + 2

1	±	2	+	3	±	Диагноз IgG4-связанного заболевания
Вовлечение органов: дисфункция, локальное или диффузное увеличение		IgG4 в сыворотке крови >135 мг/дл		Гистопатология: индекс IgG4/IgG >40% и >10 IgG4+ клеток в поле зрения		Достоверный
Органоспецифические критерии IgG4-связанного заболевания (например, аутоиммунного панкреатита, болезни Микулича)						Достоверный
Вовлечение органов: дисфункция, локальное или диффузное увеличение		IgG4 в сыворотке крови <135 мг/дл		Гистопатология: индекс IgG4/IgG >40% и >10 IgG4+ клеток в поле зрения		Вероятный
Вовлечение органов: дисфункция, локальное или диффузное увеличение		IgG4 в сыворотке крови >135 мг/дл		Гистопатология недоступна или нехарактерна		Возможный
Вовлечение органов: дисфункция, локальное или диффузное увеличение		IgG4 в сыворотке крови <135 мг/дл		Гистопатология недоступна или нехарактерна		Нет

Схема диагностического поиска IgG4-связанного заболевания

ный синовит, воспалительные процессы кожи, полости рта и другие), разработаны строгие количественные гистологические критерии.

Клиника

При IgG4-связанном заболевании практически любой орган может быть вовлечен в патологический процесс. Клинические проявления заболевания зависят от пораженного органа и связаны во многом с его увеличением [1, 6].

IgG4-связанное заболевание обычно начинается подостро. У большинства пациентов отсутствуют общие, конституциональные симптомы. В поле зрения клиницистов такие пациенты попадают из-за увеличения и/или повреждения органа. Патологию часто обнаруживают случайно при проведении инструментального обследования или биопсии. Однако иногда IgG4-связанное заболевание вызывает массивное повреждение органа и его функциональную недостаточность.

Наиболее часто в процесс вовлекаются поджелудочная железа, гепатобилиарный тракт, слюнные железы, глазницы, лимфатические узлы. Реже поражаются клетчатка брюшинного пространства, аорта, средостение, мягкие ткани, кожа, центральная нервная система, молочная железа, почки, предстательная железа, легкие, верхние дыхательные пути и щитовидная железа. В редких случаях заболевание остается локализованным в одной области. Изменения в других областях часто появляются с течением времени, иногда через много лет.

Слезные и слюнные железы, ткани орбиты. Слезные железы и мягкие ткани орбиты вовлекаются в процесс при IgG4-связанном заболевании часто и могут являться первыми проявлениями болезни. Типичными симптомами являются одно- или двустороннее увеличение мягких тканей орбиты без нарушения остроты зрения и симптомов сухого кератоконъюнктивита [7].

По-видимому, IgG4-связанное заболевание является причиной по крайней мере половины случаев так называемого идиопатического воспаления орбиты.

Часто вовлекаются в процесс подчелюстные железы. Патология известна как хронический склерозирующий сиаладенит или опухоль Кюттнера, при которой у пациента развивается одно- или двустороннее уплотнение и увеличение подчелюстных желез. Изолированно или

вместе с подчелюстными иногда поражаются околоушные железы [8].

Одновременно и симметрично могут поражаться слезные, околоушные и слюнные железы, и эту патологию называли болезнью Микулича. Сегодня ее рассматривают как часть IgG4-связанного заболевания [9].

Уточнены различия между болезнью Микулича и синдромом Шегрена. Существенно различаются гендерные характеристики пациентов: тогда как болезнь Микулича одинаково часто встречается как у мужчин, так и у женщин, синдромом Шегрена преимущественно страдают женщины. У пациентов с болезнью Микулича отсутствуют или незначительно выражены ксеростомия и ксерофтальмия, даже при значительном увеличении слезных и слюнных желез. При этих заболеваниях различаются иммунологические характеристики и ответ на лечение кортикостероидными гормонами [10].

Поджелудочная железа. Недавние исследования показали, что аутоиммунный панкреатит может протекать в 2 вариантах. Аутоиммунный панкреатит 1-го типа проявляется повышенными уровнями гамма-глобулинов, IgG и/или IgG4 в крови и характеризуется гистологическими изменениями, включая IgG4+ плазмоцитарную инфильтрацию, фиброз и облитерирующий флебит. В отличие от этого аутоиммунный панкреатит 2-го типа характеризуется идиопатическим центрально-протоковым панкреатитом или аутоиммунным панкреатитом с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями без повышения IgG и IgG4, без аутоантител и вовлечения в процесс других органов [11].

Аутоиммунный панкреатит 1-го типа считается панкреатической манифестацией IgG4-связанного заболевания. IgG4-связанный аутоиммунный панкреатит наиболее часто встречается у мужчин среднего и пожилого возраста, соотношение мужчины/женщины составляет 4—7,5/1. Этот вариант панкреатита характеризуется незначительно выраженными абдоминальными симптомами, обычно без острых атак панкреатита, диффузным увеличением поджелудочной железы, сужением панкреатического протока и безболевым обструктивной желтухой, которая нередко имитирует аденокарциному поджелудочной железы. Системные симптомы редки, в некоторых случаях отмечено развитие сахарного диабета 2-го типа и стеатореи.

Методы визуализации выявляют в типичных случаях увеличение поджелудочной железы, преимущественно головки, неравномерное сужение панкреатического протока. Наблюдается хороший ответ на применение стероидной терапии, однако при отмене лечения могут возникать рецидивы [12].

Гепатобилиарная система. Вовлечение в процесс желчевыводящих путей обнаружено у 50—90% пациентов с IgG4-связанным аутоиммунным панкреатитом. Редко патология билиарного тракта может встречаться изолированно от поражения поджелудочной железы. Проявлением холангита является обструктивная желтуха и/или лихорадка. Чаще всего поражается внепеченочный сегмент желчного протока, особенно его интрапанкреатическая часть [13].

Вовлечение в процесс желчного пузыря в виде диффузного некалькулезного холецистита обнаруживается у 25% пациентов с IgG4-связанным панкреатитом. Изменения со стороны печени наиболее часто протекают в форме очагового поражения, определяемого как воспалительная псевдоопухоль, что может проявляться нарушением функциональных тестов печени [14].

IgG4-связанное заболевание почек. Почки — один из наиболее частых органов-мишеней при IgG4-связанном заболевании. Развивается тубулоинтерстициальный нефрит с фиброзом и IgG4+ плазмноклеточной инфильтрацией. По сравнению с другими типами тубулоинтерстициального нефрита IgG4-связанный нефрит часто ассоциируется с внепочечными проявлениями, такими как панкреатит, сиаладенит, лимфаденопатия, а также с высокой частотой гипокомплементемии. Клинически вовлечение в процесс почек проявляется нарушением их функции с протеинурией или без нее. Может наблюдаться как подострая, так и прогрессирующая почечная недостаточность. Визуализация выявляет часто множественные узлы, которые не встречаются при других типах тубулоинтерстициального нефрита. Наиболее частыми морфологическими изменениями являются зональный тубулоинтерстициальный нефрит с IgG4+ плазмноклеточной воспалительной инфильтрацией, фиброзом и тубулярной атрофией. Хотя клубочки обычно не поражены, в редких случаях может отмечаться сопутствующая мембранозная нефропатия с субэпителиальными IgG4 иммунными комплексами,

резистентная к стероидной терапии [15]. Имеются разработанные критерии IgG4-связанного заболевания почек [16].

IgG4-связанное заболевание легких. Точно неизвестно, как часто в процесс при IgG4-связанном заболевании вовлекаются легкие. Из 114 больных с IgG4-связанным заболеванием у 16 (14%) имелась патология легких и плевры. Часто, у половины пациентов и более, отмечалась внутригрудная лимфаденопатия. У некоторых данная патология дебютирует сухим кашлем, одышкой, кровохарканьем, дискомфортом в грудной клетке, выпотом в плевральных полостях. Поскольку у 75% пациентов отсутствуют симптомы поражения легких, патология может быть заподозрена при рентгенологическом исследовании легких [17].

На основании рентгенологических данных IgG4-связанное заболевание с вовлечением в процесс легких может быть разделено на два типа: воспалительная псевдоопухоль и интерстициальный пневмонит. Реже встречаются патология центральных воздухоносных путей (трахеобронхиальный стеноз), фиброзирующий медиастенит и плеврит. В процесс может быть вовлечена как висцеральная, так и париетальная плевра, часто в форме фиброзного уплотнения с хронической воспалительной клеточной инфильтрацией. Клиническое течение IgG4-связанной патологии легких обычно легкое с хорошим эффектом стероидов и/или иммунодепрессантов [18].

IgG4-связанная патология щитовидной железы. IgG4-связанный тиреоидит, как представляется, является субтипом тиреоидита Хашимото и характеризуется лимфоплазмноклеточной инфильтрацией, фиброзом, повышением уровня IgG4 в ткани щитовидной железы и высоким содержанием IgG4 в сыворотке крови. Он протекает часто с повышением уровней антитиреоидных антител, более выраженным, чем при не IgG4-связанном тиреоидите Хашимото. У 26,8% пациентов имеются признаки гипотиреоза [19].

Частью IgG4-связанного заболевания является тиреоидит Риделя (инвазивный фиброзный тиреоидит) [20].

Ретроперитонеальный фиброз. Ретроперитонеальный фиброз представляет собой хроническую воспалительную патологию с выраженным фиброзом в забрюшинной клетчатке. У пациентов с таким фиброзом ретроперито-

неальные массы покрывают абдоминальную аорту и сдавливают мочеточники, что ведет к обструкции. У 59% пациентов с ретроперитонеальным фиброзом повышен уровень IgG4 в сыворотке крови и наблюдаются гистопатологические признаки, характерные для IgG4-связанного заболевания [18].

IgG4-связанный аортит/периаортит. В недавних сообщениях описаны пациенты с воспалительными аневризмами абдоминальной или грудной аорты. Например, у 40% пациентов с воспалительными аневризмами брюшной аорты диагностировано IgG4-связанное заболевание с повышенным уровнем IgG4 в сыворотке крови и инфильтрацией IgG4+ плазматическими клетками и облитеративным флебитом [21].

IgG4-связанная лимфаденопатия. Лимфаденопатия может развиваться после какого-либо экстранодального проявления IgG4-связанного заболевания, хотя иногда может быть и первым проявлением болезни. В процесс могут вовлекаться лимфоузлы разных групп, но чаще внутригрудные, внутрибрюшные и подмышечные. Лимфаденопатия может быть асимптомной или вызывать симптомы, связанные со сдавлением. Лимфоузлы обычно безболезненные, обнаруживаются случайно при визуализации у пациентов с установленным диагнозом IgG4-связанного заболевания.

У пациентов с данной патологией и генерализованной лимфаденопатией должны быть исключены лимфома, саркоидоз, болезнь Кастлемана и другие опухоли. В отличие от этих болезней лимфоузлы при IgG4-связанном заболевании увеличены незначительно, конституциональные симптомы, такие как лихорадка и потеря массы тела, обычно отсутствуют, уровень ЛДГ в норме или повышен незначительно. Для дифференциальной диагностики необходимо проведение биопсии лимфоузла со специальным окрашиванием на IgG4 [22].

Лабораторная оценка

У большинства пациентов с IgG4-связанным заболеванием отмечается повышение содержания IgG4 в сыворотке крови, хотя в 30% случаев оно может оставаться нормальным. Более высокий уровень IgG4 наблюдается при мультиорганном поражении [23].

Опубликованы данные о том, что при IgG4-связанном аутоиммунном панкреатите клини-

ческие проявления различались в зависимости от концентрации IgG4 в сыворотке крови. По сравнению с пациентами, имевшими нормальный уровень IgG4, лица с увеличением этого параметра характеризовались большей активностью заболевания. У них чаще отмечалась желтуха в дебюте болезни, выявлялось диффузное увеличение поджелудочной железы при визуализации, значительно более высоким было накопление препарата в поврежденном органе при сцинтиграфии, чаще отмечались внепанкреатические проявления, в большинстве случаев требовалась длительная терапия [24].

Недопустимы абсолютизация трактовки повышения уровней IgG4 в сыворотке крови для диагностики IgG4-связанного заболевания, изолированная оценка этого критерия, поскольку, с одной стороны, у достаточной части пациентов с IgG4-связанным заболеванием содержание IgG4 в сыворотке крови остается в норме, с другой — повышенные уровни IgG4 могут наблюдаться и при иных патологических состояниях — воспалительных заболеваниях, опухолях, инфекциях. Кроме того, уровень IgG4 в сыворотке крови повышен у 5% здоровых лиц [25].

У пациентов с IgG4-связанным заболеванием может быть выявлена гипергаммаглобулинемия, часто повышено содержание IgG и IgE, может отмечаться гипокомплементемия (низкие уровни C3 и C4), механизмы развития которой нуждаются в уточнении [24, 25]. Только комплексная оценка анамнеза, клинических проявлений, инструментальных данных и лабораторных показателей позволяет поставить достоверный диагноз IgG4-связанного заболевания.

Гистопатология

Ключевыми морфологическими признаками IgG4-связанного заболевания являются: 1) плотный лимфоплазмочитарный инфильтрат с повышенным содержанием IgG4+ плазматических клеток; 2) спиралевидный фиброз (storiform fibrosis); 3) облитерирующий флебит. Другие гистопатологические изменения, встречающиеся при IgG4-связанном заболевании, представлены флебитом без облитерации просвета сосуда и повышением содержания эозинофилов.

Для достоверного морфологического диагноза IgG4-связанного заболевания необходи-

мо наличие двух из трех основных признаков, каковыми в большинстве случаев являются лимфоплазмоцитарные инфильтраты и фиброз. Исключение из этого правила составляют биопсии лимфатических узлов, легких, малых слюнных и слезных желез. В биоптатах этих органов фиброз или признаки флебита могут отсутствовать или быть минимальными [26].

Лимфоплазмоцитарные инфильтраты представлены в основном Т-лимфоцитами, которые распределяются диффузно между плазматическими клетками, которые являются важнейшими компонентами данных инфильтратов. Могут встречаться также отдельные разрозненные агрегаты из В-лимфоцитов. Эозинофилы обнаруживаются в незначительном или умеренном количестве и в некоторых случаях, особенно при эозинофильном ангиоцентрическом фиброзе, преобладают. Могут встречаться разрозненные макрофаги. В железах инфильтраты наиболее часто возникают вокруг протоков.

Для диагностики IgG4-связанного заболевания важнейшее значение имеет иммуногистохимический анализ с количественным определением IgG4+ плазматических клеток. В вовлеченной в процесс ткани могут быть представлены все классы иммуноглобулинов, но IgG4 должны доминировать. Для IgG4-связанного заболевания характерно наличие 10 и более IgG4+ плазматических клеток в поле зрения и/или соотношение IgG4-экспрессирующих плазматических клеток к IgG-экспрессируемым плазматическим клеткам (индекс IgG4+/IgG+) более 40% [27].

Следует отметить, что повышение содержания IgG4+ плазматических клеток встречается в биоптатах тканей при широком спектре воспалительных и опухолевых заболеваний и требует проведения дифференциальной диагностики. Воспалительные заболевания, потенциально ассоциирующиеся с повышением уровня IgG4+ плазматических клеток, включают ревматоидный артрит, АНЦА-ассоциированные васкулиты, первичный склерозирующий холангит, воспалительные заболевания полости рта и кишечника, кожный плазмоцитоз, аутоиммунный атрофический гастрит и др. Гистологические изменения, сходные с таковыми при IgG4-связанном заболевании, могут наблюдаться при злокачественных опухолях различной ло-

кализации и прежде всего лимфомах. В случае злокачественной опухоли инфильтрация IgG4+ плазматическими клетками обычно неоднородная, отсутствуют другие характерные гистологические признаки (фиброз и/или облитерирующий флебит).

Фиброз. Этот вариант фиброза схож с колесом или витком спирали. Веретенообразные клетки — фибробласты или миофибробласты — радиально расходятся от центра и погружены внутрь лимфоплазмоцитарных инфильтратов. В некоторых образцах, особенно при пункционной биопсии, признаки фиброза могут не выявляться. Выраженность его зависит от вовлеченного в процесс органа. Так, фиброз весьма характерен для IgG4-связанного аутоиммунного панкреатита 1-го типа, IgG4-связанного ретроперитонеального фиброза, IgG4-связанного тубулоинтерстициального нефрита, но очень редко встречается у больных с IgG4-связанной болезнью Микулича и IgG4-связанной лимфаденопатией.

Облитерирующий флебит. Вены облитерированы плотными лимфоплазмоцитарными инфильтратами. Лимфоциты и плазматические клетки находятся как в стенке, так и в просвете сосуда. Частично облитерированные вены с трансмуральными воспалительными инфильтратами также не противоречат диагнозу IgG4-связанного заболевания, а облитерация вен без признаков воспаления не характерна для этой патологии. Признаки артериита также не исключают диагноза «IgG4-связанное заболевание». Артериит иногда встречается при аутоиммунном панкреатите и при поражении легких в рамках IgG4-связанного заболевания. В этих случаях артериит характеризуется не некротизирующими лимфоплазмоцитарными инфильтратами с облитерацией или без нее просвета сосуда.

Против диагноза «IgG4-связанное заболевание» свидетельствуют такие гистологические изменения, как повышенное содержание в инфильтратах нейтрофилов, нейтрофильные микроабсцессы, некротизирующий характер васкулита и образование эпителиоидно-клеточных гранулем [28].

Гистологическая диагностика IgG4-связанного заболевания наиболее затруднительна на поздних стадиях, когда встречаются лишь отдельные плазматические клетки и в ткани доминирует фиброз.

Лечение

По лечению IgG4-связанного заболевания рандомизированные контролируемые исследования не проводились. Имеющийся опыт — это описание отдельных случаев или небольших когорт пациентов, часто с ограниченным сроком наблюдения. У некоторых пациентов с IgG4-связанным заболеванием описано развитие спонтанных ремиссий, в связи с чем они могут не нуждаться в назначении лечения [29]. Чаще всего это пациенты с моноорганным поражением, без клинических симптомов либо с незначительными проявлениями заболевания. При IgG4-связанном аутоиммунном панкреатите у пациентов, у которых наблюдалось спонтанное улучшение, отмечались относительно низкие базальные уровни IgG4 в сыворотке крови, они не имели обструктивной желтухи или сахарного диабета и демонстрировали чаще локальные, а не диффузные изменения в поджелудочной железе.

Некоторые пациенты с незначительными нарушениями, например, с асимптомной, случайно выявленной IgG4-связанной лимфаденопатией или имеющие клинически непроявляющиеся очаговые изменения в легких при IgG4-связанной болезни легких, могут наблюдаться и без назначения терапии. В большинстве же случаев лечение IgG4-связанного заболевания необходимо начинать немедленно после установления диагноза, чтобы избежать развития необратимого фиброза в пораженных органах. Особенно важно это при развитии псевдоопухолевых изменений или в случае уже имеющейся дисфункции вовлеченных в процесс органов, например, при поражении почек, аутоиммунном панкреатите с желтухой и обструкцией желчных путей, пахименингите [30].

Основой лечения пациентов с IgG4-связанным заболеванием в настоящее время является применение глюкокортикоидов. Их использование индуцировало ремиссию у большего количества пациентов и в более ранние сроки. Положительному клиническому эффекту стероидов часто сопутствует снижение уровня IgG4 в сыворотке крови, уменьшение инфильтрации лимфоцитами и IgG4+ плазматическими клетками в вовлеченных в процесс органах. Однако полная нормализация этих параметров отмечена лишь у небольшого количества пациентов, леченных глюкокортикоидами [31].

Большинство экспертов, в первую очередь в Японии, рекомендуют начинать лечение глюкокортикоидами с назначения преднизолона в дозе 0,6 мг/кг массы тела. При клиническом улучшении, которое наступает, как правило, через 2—4 нед, дозу преднизолона снижают в течение 3—6 мес до 5 мг/сут и продолжают прием препарата (2,5—5 мг/сут) на протяжении 3 лет для профилактики обострений [31]. Предложена и альтернативная схема лечения: прием преднизолона начинают с дозы 40 мг/сут и продолжают 4 нед. Затем дозу препарата снижают по 5 мг/нед на протяжении 7 нед до полной отмены [32].

Несмотря на отсутствие четких доказательств преимущества одной из этих схем лечения, результаты ряда исследований свидетельствуют, что длительное лечение глюкокортикоидами ассоциируется с более низкой частотой обострений по сравнению с режимом полной их отмены [33].

Длительность сохранения эффекта и факторы риска обострений на сегодняшний день неясны. Рецидивы наблюдались как на фоне снижения дозы глюкокортикоидов, так и при полной отмене лечения преднизолоном [32]. Признаки обострения заболевания могли развиваться со стороны уже пораженного органа или в ранее интактной области. Получены данные о том, что риск возникновения рецидива возрастает со временем. В одном из исследований показано, что частота обострений у пациентов, получавших стероиды, в течение первых 6 мес составила 32%, 1 года — 56%, 3 лет — 92% [31]. В ряде случаев рецидиву предшествовало повышение уровней IgG4 или это повышение развивалось одновременно с признаками обострения [24, 34].

Хотя определение уровня IgG4 в сыворотке крови представляется несовершенным предиктором обострения заболевания, существенное его повышение нельзя оставлять без внимания [24].

По современным представлениям, пациенты с IgG4-связанным заболеванием, резистентные к терапии глюкокортикоидами, нуждаются в проведении дополнительного дифференциально-диагностического поиска с привлечением всех доступных методов исследования для верификации диагноза и исключения вторичной резистентности, связанной с неправильной диагностикой. Менее вероятен эффект

глюкокортикоидной терапии и у пациентов с выраженным фиброзом, при вовлечении в процесс некоторых органов, для поражения которых при IgG4-связанном заболевании характерно развитие выраженного фиброза. Это может наблюдаться при патологии щитовидной железы, забрюшинного пространства, вследствие чего ответ на лечение глюкокортикоидами становится менее предсказуемым.

В случае истинной рефрактерности к глюкокортикоидам или при развитии обострения IgG4-связанного заболевания могут быть использованы иммунодепрессанты. Однако сведения об их эффективности малочисленны, а рекомендации основаны на анализе отдельных случаев или небольших серий случаев. Сообщалось об эффективном применении азатиоприна, мофетила микофенолата, циклофосфамида [32]. Есть также данные об успешном использовании у пациентов с рецидивирующим IgG4-связанным заболеванием и псевдоопухолью орбиты бортезомиба — ингибитора протеасом, обладающего цитотоксичностью в отношении плазматических клеток [30].

Для пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением IgG4-связанного заболевания обоснованным представляется использование В-клеточной делеции с применением ритуксимаба. На фоне лечения наблюдался быстрый клинический эффект с необычным влиянием на уровни IgG в сыворотке крови: концентрация IgG4 снижалась резко, тогда как содержание других субклассов иммуноглобулинов оставалось стабильным [30, 35].

Заключение

В медицине постоянно происходит процесс эволюции болезней. Одни становятся редкими, уходят в прошлое или исчезают вовсе, на их месте появляются новые. Причины этого явления весьма разнообразны. Современные методы диагностики и расширение терапевтических возможностей позволяют выявлять ранее нераспознаваемые состояния. Новые диагностические критерии расширяют границы болезней. Происходит пересмотр взглядов на казалось бы устоявшиеся представления о болезни.

Благодаря прогрессу в иммунологии «появились» антифосфолипидный синдром, СПИД, ряд других заболеваний. Изучение иммуноглобулинов, в том числе IgG4, позволило в XXI веке объединить группу ранее существовавших па-

тологий внутренних органов и систем в новую нозологическую единицу — IgG4-связанное заболевание. Современные подходы к лечению этой патологии позволяют спасти сотни жизней, предупреждать инвалидность и возвращать к труду тысячи пациентов. Не все аспекты этого заболевания изучены сегодня досконально. Время даст ответ на важнейший вопрос: может ли быть патогенетически единой, объединенной одним из видов иммуноглобулинов — IgG4 — столь клинически разнообразная и многочисленная патология? Сегодня в мире идет напряженная работа многих групп исследователей. Можно не сомневаться, что ближайшее десятилетие принесет новые знания, новое понимание механизмов возникновения разных клинических проявлений IgG4-связанного заболевания, появятся новые методы его лечения.

IgG4-зависимое заболевание сегодня — это новая и актуальная проблема в реальной клинической практике терапевтов, хирургов, ревматологов, стоматологов, окулистов, эндокринологов, нефрологов, врачей других специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y., et al. // *Mod. Rheumatol.*— 2012.— Vol. 22.— P. 1—14.
2. Umehara H., Nakajima A., Nakamura T., et al. // *Intern. Immunol.*— 2014.— Vol. 26, № 11.— P. 585—595.
3. Stone J. H., Khosroshahi A., Deshpande V., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 2012.— Vol. 64.— P. 3061—3067.
4. Pieringer H., Parzer I., Wohrer A., et al. // *Orphanet J. Rare Dis.*— 2014.— Vol. 9.— P. 110—124.
5. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y., et al. // *Mod. Rheumatol.*— 2012.— Vol. 22.— P. 21—30.
6. Khosroshahi A., Stone J. H. // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2011.— Vol. 23.— P. 57—66.
7. Sato Y., Ohshima K., Ishimura K., et al. // *Pathol. Intern.*— 2008.— Vol. 58.— P. 465—470.
8. Geyer J. T., Ferry J. A., Harris N. L., et al. // *Am. J. Surg. Pathol.*— 2010.— Vol. 34.— P. 202—210.
9. Himi T., Takano K., Yamamoto M., et al. // *Auris Nasus Larynx.*— 2012.— Vol. 39, № 1.— P. 9—17.
10. Masaki Y., Dong L., Kurose N., et al. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2009.— Vol. 68.— P. 1310—1315.
11. Okazaki K., Ushida K., Koyabu M., et al. // *J. Gastroenterol.*— 2011.— Vol. 46, № 3.— P. 277—288.
12. Shimogawa N., Chari S. T., Frulloni L., et al. // *Pancreas.*— 2011.— Vol. 40.— P. 352—358.
13. Zen Y., Nakamura Y., Portmann B. // *Semin. Diagn. Pathol.*— 2012.— Vol. 29.— P. 205—211.
14. Umemura N., Zen Y., Hamano H., et al. // *J. Gastroenterol.*— 2011.— Vol. 46 (Suppl. 1).— P. 48—55.
15. Cornell L. D. // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*— 2012.— Vol. 21.— P. 279—288.

16. Kawano M., Saeki T., Nakashima H., et al. // *Clin. Exp. Nephrol.*— 2011.— Vol. 15.— P. 615—626.
17. Zen Y., Nakanuma Y. // *Am. J. Surg. Pathol.*— 2010.— Vol. 34.— P. 1812—1829.
18. Zen Y., Inoue D., Kitao A., et al. // *Am. J. Surg. Pathol.*— 2009.— Vol. 33.— P. 1886—1893.
19. Li Y., Bai Y., Liu Z., et al. // *Pathol. Intern.*— 2009.— Vol. 59.— P. 636—641.
20. Dahlgren M., Khosroshahi A., Nielsen G. P., et al. // *Arth. Care Res.*— 2010.— Vol. 62.— P. 1312—1318.
21. Kasashima S., Zen Y. // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2011.— Vol. 23, № 1.— P. 18—23.
22. Sato Y., Kojima M., Takata K., et al. // *Mod. Pathol.*— 2009.— Vol. 22.— P. 589—599.
23. Sah R. P., Chari S. T. // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2011.— Vol. 23.— P. 108—113.
24. Kawa S., Ito T., Watanabe T., et al. // *Intern. J. Rheumatol.*— 2012.— Vol. 19.— P. 831—834.
25. Yamamoto M., Tabeya T., Naishiro Y., et al. // *Mod. Rheumatol.*— 2012.— Vol. 22.— P. 419—425.
26. Deshpande V., Zen Y., Chan J. K., et al. // *Mod. Pathol.*— 2012.— Vol. 25.— P. 1181—1192.
27. Smyrk T. C. // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2011.— Vol. 23.— P. 74—79.
28. Deshade V. // *Semin. Diagn. Pathol.*— 2012.— Vol. 29.— P. 191—196.
29. Ohshima K., Sato Y., Yoshino T. // *J. Clin. Exp. Hematop.*— 2013.— Vol. 53.— P. 53—56.
30. Khosroshahi A., Stone J. H. // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2011.— Vol. 23.— P. 67—71.
31. Kamisawa T., Shimosegawa T., Okazaki K., et al. // *Gut.*— 2009.— Vol. 58.— P. 1504—1507.
32. Ghazale A., Chari S. T., Zhang L., et al. // *Gastroenterology.*— 2008.— Vol. 134.— P. 706—715.

33. Hirano K., Tada M., Isayama H., et al. // *Gut.*— 2007.— Vol. 56.— P. 1719—1724.

34. Yamamoto M., Takahashi H., Ishigami K., et al. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2012.— Vol. 71.— P. 1755.

35. Khosroshahi A., Carruthers M. N., Deshpande V., et al. // *Medicine.*— 2012.— Vol. 91.— P. 57—66.

Поступила 11.03.15.

IMMUNOGLOBULIN G4 RELATED DISEASE

N. F. Soroka, I. P. Grigortchouk

Publications dedicated to the immunoglobulin G4 related disease (IgG4 related disease) have been reviewed. The basic concept of the pathology is presented and the diagnostic criteria and the disease terminology are described. The disease epidemiology is considered. The IgG4 related disease clinical manifestations, the symptoms of the pancreas, hepatobiliary tract, salivary glands, eye, lymph nodes, retroperitoneal cellular tissue, aorta, mediastinum, soft tissue, skin, central nervous system, breast, kidneys, prostate, lungs, upper respiratory airways, thyroid disorders are described in detail. The characteristic laboratory tests changes are specified. The immunohistochemical assay accompanied by the IgG4 + plasmatic cells quantitative determination is stressed to be extremely important for diagnosing the IgG4 related disease. The current approaches to the IgG4 related disease are described. Glucocorticoid administration is shown to be the base of the IgG4 related disease management. The aspects of the IgG4 related disease management are being discussed.

Key words: IgG4 related disease, glucocorticoids.

Адрес для корреспонденции:

Сорока Николай Федорович.

Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, ул. Семашко, 8; сп. тел. (8-017) 272-57-93.