



Н. Ф. СОРОКА, И. П. ГРИГОРЧУК

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ИММУНОГЛОБУЛИН G4-СВЯЗАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Белорусский государственный
медицинский университет

Представлен клинический случай иммуноглобулин G4-связанного заболевания. Подробно описана история заболевания, клинические проявления в дебюте и в развернутую стадию. Патология проявлялась клинической картиной бронхиальной астмы, двустороннего сиаладенита и аутоиммунного панкреатита. В крови пациента обнаружен высокий уровень иммуноглобулина G4 (28,3 г/л). Показана хорошая эффективность глюкокортикостероидной терапии. Обсуждаются трудности диагностики IgG4-связанного заболевания, возможные варианты дальнейшего течения болезни у данного пациента.

Ключевые слова: иммуноглобулин G4-связанное заболевание, бронхообструктивный синдром, аутоиммунный панкреатит, сиаладенит, кортикостероидные гормоны.

Среди десятков аутоиммунных заболеваний новым и наиболее активно изучаемым в последнее десятилетие является иммуноглобулин G4-связанное заболевание (IgG4-связанное заболевание). При этой патологии поражаются разные органы и системы человеческого организма [1—3].

IgG4-связанное заболевание характеризуется увеличением или развитием узловых/гиперпластических изменений в различных органах, которые могут возникать одновременно или в разные промежутки времени. Причиной их развития является выраженная инфильтрация лимфоцитами и IgG4+ плазматическими клетками с развитием фиброза неясной этиологии. IgG4-связанное заболевание чаще встречается у мужчин среднего и пожилого возраста. Клиническая симптоматика зависит от пораженного органа или органов и может быть разнообразной. Типично развитие опухолеподобного увеличения вовлеченных в процесс органов вследствие клеточной инфильтрации или фиброзных изменений [4].

Наиболее характерным лабораторным проявлением IgG4-связанного заболевания явля-

ется повышение в сыворотке крови содержания IgG4. Избыточная продукция молекул подкласса IgG4 связана с инфильтрацией пораженных органов плазматическими клетками, секретирующими IgG4. Последствием длительно текущего тканевого воспаления является фиброз и рубцевание пораженной ткани. Содержание IgG4 в норме ниже, чем других подклассов IgG, оно составляет менее 5% от общего IgG сыворотки крови. Наряду с IgE, содержание IgG4 может изменяться при аллергических заболеваниях, поскольку синтез IgE и IgG4 контролируется сходными механизмами. Кроме того, аутоантитела, представленные IgG4, участвуют также в развитии ряда других аутоиммунных заболеваний, таких как пузырьчатка, мембранозный гломерулонефрит и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура [5].

При IgG4-связанном заболевании наиболее часто поражаются слюнные железы, щитовидная железа, легкие, поджелудочная железа, почки, забрюшинная клетчатка [6, 7].

Многообразие клинических проявлений, недостаточное знакомство практических врачей с данной патологией, объективные трудности с определением в крови содержания IgG4 существенно затрудняют своевременную диагностику IgG4-связанного заболевания. В настоящее время в Беларуси большинство таких пациентов получают лечение по поводу других известных или часто встречающихся заболеваний. Высоко значимым для диагностики IgG4-связанного заболевания является наличие у пациента симметричного припухания слезных, околоушных или подчелюстных желез и/или аутоиммунного панкреатита, воспалительной псевдоопухоли органа, ретроперитонеального фиброза, подозрения на болезнь Кастлемана. В сыворотке крови наблюдается заметное увеличение содержания IgG4. При гистологическом исследовании пораженной ткани находят инфильтрацию IgG4-положительными плазматическими клетками, различные поражения с фиброзом. При назначении кортикостероидных гормонов получают хороший терапевтический ответ.

Между тем своевременная диагностика IgG4-связанного заболевания и адекватное лечение избавляют пациента от необъяснимых

страданий, хождений по разным специалистам и многих диагнозов, сокращает сроки временной нетрудоспособности, а в ряде случаев позволяет предотвратить инвалидизацию, а может быть и спасти жизнь пациенту.

Приводим один из клинических случаев IgG4-связанного заболевания, демонстрирующий трудности при постановке диагноза и изменения в состоянии пациента и качестве жизни после назначения патогенетической терапии.

П а ц и е н т Д., 1960 г. рождения, житель Минска. В период с 2006 г. по 2008 г. неоднократно обращался за медицинской помощью в поликлинику. Дважды находился в стационаре в связи с эпизодами острого бронхита с синдромом бронхиальной обструкции. Во время госпитализации в январе 2008 г. установлен диагноз бронхиальной астмы. В качестве средства базисной терапии назначена комбинация агониста β_2 -адренорецепторов и ингаляционного глюкокортикоида — салметерола ксинафоат 72,5 мкг и флутиказона пропионат 250 мкг (лекарственный препарат «Серетид»). Длительный прием этого препарата позволил достигнуть контроля над заболеванием. Поддерживающая доза серетиды составляла 1 вдох (250 мкг флутиказона пропионата) в сутки.

С начала 2010 г. пациент начал отмечать периодически возникающие боли в эпигастриальной области, снижение аппетита, потерю массы тела. Эпизодически получал ингибиторы протонной помпы, спазмолитики, ферментные препараты без существенного положительного эффекта. К декабрю 2010 г. потеря массы тела составила 25 кг (!), усилились и приобрели постоянный характер боли в животе. В связи с этим пациент был госпитализирован в отделение гастроэнтерологии для обследования и лечения.

При проведении МРТ брюшной полости (декабрь 2010 г.) получены следующие данные: поджелудочная железа правильной формы, нормальных размеров — головка 30 мм, тело 17 мм, хвост 27 мм. Хвост железы несколько утолщен, контуры его сглажены. Сигнальные характеристики хвоста отличались от характеристик головки и тела, особенно в режиме диффузии, где головка и тело железы гиперинтенсивны. С учетом полученных данных констатировали, что нормальная паренхима поджелудочной железы сохранилась только в дистальных 35 мм. Заключение: МРТ-картина диффузных изменений головки и тела поджелудочной железы. Необходимо дифференциро-

вать воспалительную и опухолевую природу выявленных изменений, последнее представляется более вероятным.

На фоне симптоматической терапии через 2 мес при проведении повторного МРТ-исследования органов брюшной полости (24.02.2011) существенной динамики изменений не обнаружено, что позволило склониться к воспалительной природе выявленных изменений и сделать заключение о наличии у пациента хронического панкреатита. Была продолжена стандартная терапия данной патологии.

В начале 2011 г. появилась новая клиническая симптоматика: двустороннее увеличение околоушных слюнных желез, не сопровождавшееся болью и ощущением сухости во рту. При осмотре обнаружено увеличение подчелюстных лимфатических узлов. В течение 2011 г. изменения со стороны слюнных желез постепенно усугублялись, по-прежнему отсутствовала сухость во рту.

При проведении в декабре 2011 г. очередного МРТ-исследования органов брюшной полости выявлена отрицательная динамика изменений. Заключение: по сравнению с предыдущим исследованием от 24.02.2011 поджелудочная железа диффузно увеличилась в размерах — головка 32 мм, тело 21 мм, хвост 31 мм. Хвост железы по-прежнему утолщен, контуры его сглажены. Структура железы стала более неоднородной за счет множественных умеренно гиперинтенсивных в режиме T1 очагов размером 3—5 мм (петехиальные геморрагии?). В режиме диффузии сохранялся умеренно гиперинтенсивный сигнал от головки и тела поджелудочной железы, в меньшей степени от хвоста. Вирсунгов проток 2—2,5 мм. Забрюшинные лимфоузлы не увеличены. В остальном показатели не изменились. Подтверждается диагноз хронического панкреатита. Динамика воспалительных изменений может быть обусловлена аутоиммунным панкреатитом.

В этот же период были выполнены следующие исследования.

УЗИ слюнных желез, шейных лимфоузлов, щитовидной железы от 19.12.2011: поднижнечелюстные слюнные железы — правая размером 17×22 мм, объемом 4,0 см³, левая — 14×20×27 мм, объемом 3,7 см³. Эхогенность снижена, встречаются зоны фиброза и микрокальциноза. Правая околоушная слюнная железа имела размеры 20×28×36 мм, объем 9,8 см³. Левая околоушная слюнная железа — 21×26×33 мм, объем 8,5 см³ с микрокальцина-

тами до 2,0 мм. Отмечались выраженная соединительнотканная тягистость и снижение эхогенности. Подъязычные слюнные железы: справа и слева идентичной структуры, размером до 10×15×17 мм, больше выражена слева. Энергетическая доплерография: без гиперваскуляризации. Поднижнечелюстные лимфоузлы: слева — 6,2×11 мм, справа — 5,6×12 мм. Коллекторные поднижнечелюстные лимфоузлы: справа — 6,5×18 мм, слева — 6×17 мм. Заключение: выраженные диффузные изменения слюнных желез. Щитовидная железа без структурных изменений.

Спирограмма (декабрь 2011): выраженные нарушения функции внешнего дыхания по смешанному типу. Соотношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких (ОФВ1/ФЖЕЛ) составило 43,4%.

Биохимический анализ крови от 21.12.2011: общий белок 92 г/л, альбумины 46,2%, α_1 -глобулины 2%, α_2 -глобулины 5,6%, β -глобулины 9,2%, γ -глобулины 37,0%, АЛТ 202 ЕД/л, АСТ 282 ЕД/л, ГГТП 98 ЕД/л, щелочная фосфатаза 215 ЕД/л.

С учетом повышения уровня общего белка в крови и наличия гипергаммаглобулинемии пациенту выполнена стерильная пункция. В миелограмме плазматические клетки составляли 2,75%. Множественная миелома исключена.

Пациент консультирован стоматологом (околоушные слюнные железы увеличены, плотные, безболезненные: синдром Шегрена? Сиалоз слюнных желез), ЛОР-врачом (хронический субатрофический ринит), урологом (ДГПЖ), окулистом (миопия слабой степени).

В стационаре получал следующее лечение: внутривенно фамотидин, метронидазол, цефтриаксон, новокаин; внутримышечно метоклопрамид, дротаверин; омега-3, серетид.

Лишь в январе 2012 г. (через 6 лет от начала заболевания) пациента направили на консультацию к ревматологу в связи с неэффективностью лечения и подозрением на синдром Шегрена (двустороннее увеличение околоушных слюнных желез). Как и в предыдущие годы, его беспокоили затрудненное дыхание при прекращении приема серетида, боли в животе, диспепсия, значительная, пугающая пациента и родственников, потеря массы тела (более 25 кг), увеличение слюнных желез, общая слабость, усталость.

Лабораторные показатели от 05.01.2012: общий анализ крови: лейкоциты $9,1 \cdot 10^9$ /л; гемоглобин 137 г/л; тромбоциты $192 \cdot 10^9$ /л; СОЭ

32 мм/ч; лейкоцитарная формула без особенностей. Биохимический анализ крови: глюкоза 5,3 ммоль/л; билирубин 13,7 мкмоль/л; АСТ 53 ЕД/л; АЛТ 46 ЕД/л; α -амилаза 201 ЕД/л (норма до 110 ЕД/л); холестерин 4,9 ммоль/л; мочевина 4,0 ммоль/л; щелочная фосфатаза 236 ЕД/л (норма до 120 ЕД/л). Общий белок 100,3 г/л; IgA 0,37 г/л; IgM 0,35 г/л; IgG 33,2 г/л (норма до 14,5 г/л); СРБ 12,1 мг/л (норма до 5 мг/л). Протеинограмма: альбумин 39%, α_1 -глобулины 5,2%; α_2 -глобулины 8,7%; β -глобулины 7,5%; γ -глобулины 39,6%. Иммунологические тесты: антитела к ДНК отриц., гистоны отриц., RNP отриц., SS-A/Ro отриц., SS-B/La отриц., Scl70 отриц. Гормоны щитовидной железы: ТТГ 2,4 мМЕ/л, св. Т4 19,8 пмоль/л, анти-ТПО 10 ЕД/мл. Анализ мочи без патологии. Амилаза мочи 1064 ЕД/л (норма до 490 ЕД/л).

Рентгенограмма органов грудной клетки: эмфизема, диффузный пневмосклероз. Корни уплотнены, тягистые. Уплотнена междолевая плевра справа. Диафрагма четкая. Синусы свободные. Размеры сердца не увеличены. Аорта уплотнена.

При осмотре вызвало сомнение наличие у 52-летнего ранее здорового мужчины сразу трех таких разных терапевтических заболеваний: бронхиальная астма, синдром Шегрена и хронический панкреатит (подозрение на аутоиммунный панкреатит). Возникло предположение, а не может ли вся имеющаяся у пациента патология быть проявлением одного заболевания. Тем более что признаки синдрома Шегрена у пациента отсутствовали. Все иммунологические тесты, сопровождающие синдром Шегрена (антитела к SS-A/Ro и SS-B/La-антигенам), были отрицательными. Картина увеличенных слюнных желез без сухости в полости рта укладывалась в синдром Микулича. Ранее это состояние рассматривали как вариант синдрома Шегрена, однако выявление других патогенетических механизмов позволило выделить синдром Микулича в отдельное патологическое состояние. Что касается поджелудочной железы, то наблюдение в динамике позволило исключить раковую опухоль в ней, а столь выраженная потеря массы тела пациента указывала на необычный характер хронического панкреатита. Наиболее вероятным было наличие у пациента аутоиммунного панкреатита. Имеющиеся клинические проявления укладывались в диагностические критерии этого заболевания [8].

Выявленные у пациента поражение легких (синдром бронхиальной обструкции), слюнных

желез (синдром Микуллица), поджелудочной железы (аутоиммунный панкреатит), лимфаденопатия позволили думать об IgG4-связанном заболевании.

Кровь пациента была отправлена на исследование содержания IgG4. Получены следующие результаты (30.01.2012): уровень IgG4 в сыворотке крови составил 28,3 г/л (при норме до 1,35 г/л, максимум до 2,0 г/л).

Установлен клинический диагноз: Иммуноглобулин G4-связанное заболевание — синдром бронхиальной обструкции, двусторонний сиаладенит, аутоиммунный панкреатит, лимфаденопатия.

Назначено лечение: метилпреднизолон 24 мг/сут; при достижении эффекта, ликвидации признаков затрудненного дыхания прекратить прием серетиды.

Спустя неделю после начала приема метилпреднизолона пациент почувствовал значительное улучшение общего состояния: дыхание стало свободным, начали уменьшаться размеры слюнных желез, появился хороший аппетит, начал прибавлять в весе, исчезли боли в животе. Анализ крови через 2 мес от начала приема метилпреднизолона: гемоглобин 125 г/л; лейкоциты $12,3 \cdot 10^9$ /л; СОЭ 3 мм/ч.

Через 3 мес самочувствие оставалось хорошим, значительно прибавил в весе, жалоб не предъявлял. Лабораторные показатели были в норме. Вернулся к трудовой деятельности. Уровень IgG4 в сыворотке крови снизился до 6,6 г/л. Постепенно снизили дозу метилпреднизолона до минимальной поддерживающей дозы.

И в 2013 г., и в 2014 г. состояние пациента оставалось стабильным и хорошим. В январе 2015 г. проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

При проведении МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства в январе 2015 г. по сравнению с декабрем 2011 г. отмечалось уменьшение размеров поджелудочной железы: головка 23 мм, тело 17 мм, хвост 15 мм. Структура поджелудочной железы была неоднородной с наличием участка понижения сигнала в режиме жироподавления на уровне тела размером около 18×18 мм с двух сторон от протока, возможно, в рамках жировой дегенерации. Контуры поджелудочной железы четкие. Паранкреатическая клетчатка дифференцируется, без признаков отека. Сигнальные характеристики хвоста по-прежнему отличались от таковых головки и тела. Печень, желчный пузырь, почки — без видимых патологических измене-

ний. Забрюшинные лимфоузлы не увеличены. Свободная жидкость в брюшной полости не определялась.

Спирография: оставалась сниженной функция внешнего дыхания, ОФВ1/ФЖЕЛ 63%.

Общий анализ крови в норме: лейкоциты $9,6 \cdot 10^9$ /л; гемоглобин 147 г/л; СОЭ 6 мм/ч, СРБ 0 г/л; АСТ, АЛТ, билирубин, щелочная фосфатаза, глюкоза, амилаза, холестерин, триглицериды, креатинин в пределах нормы.

С момента постановки диагноза IgG4-связанного заболевания у данного пациента прошло 3 года. Чувствует себя хорошо. Работает. Масса тела пациента стабильна, удерживается на уровне до начала заболевания. Лишь периодически при смене погоды чувствует затрудненное дыхание. Постоянно принимает 4 мг метилпреднизолона, периодически пользуется серетидом (1—2 вдоха в сутки). Однако уровень IgG4 в крови несколько увеличился и составил 8,8 г/л, что указывает на необходимость некоторого увеличения дозы принимаемых кортикостероидных гормонов.

Приведенный клинический случай свидетельствует, что IgG4-связанное заболевание встречается в реальной клинической практике. У данного пациента отмечалось поражение слюнных желез, дыхательной системы, поджелудочной железы.

Опытные клиницисты говорят, чтобы врач мог поставить диагноз редко встречающегося заболевания, прежде всего он должен о нем знать. Если врач не видел, не слышал и не читал об IgG4-связанном заболевании, он не сможет его диагностировать. И такой пациент обречен на «лечение» от болезни Микуллица или синдрома Шегрена, бронхиальной астмы, тяжелого хронического панкреатита. Имеющиеся сегодня диагностические критерии [9] позволяют диагностировать IgG4-связанное заболевание своевременно.

Все IgG4-связанные состояния сопровождаются гипергаммаглобулинемией (60%), что имело место и у нашего пациента. Возможно обнаружение антинуклеарных антител и антител к цитоплазме нейтрофилов, в частности лактоферрину. Среди всех иммуноглобулинов при этих заболеваниях значительно больше всего увеличивается синтез именно IgG4. Выявление повышенного содержания IgG4 является основным методом диагностики данного заболевания.

Приведенный пример демонстрирует хорошую эффективность лечения глюкокортикосте-

роидными гормонами. Сегодня, по мнению большинства исследователей, именно кортикостероидные гормоны — основа лечения IgG4-связанного заболевания. Обсуждаются также возможности использования цитостатиков, генно-инженерных биологических препаратов [10—12].

Что ждет пациента из приведенного клинического случая в будущем? К сожалению, за прошедшие годы не восстановилась функция внешнего дыхания. Сохраняется смешанный тип нарушения вентиляции легких. Можно прогнозировать постепенное формирование хронической обструктивной болезни легких. Аутоиммунный панкреатит проявляется хроническим иммуновоспалительным процессом, что может вызвать снижение экзокринной функции, образование псевдоцист и обызвествление в ткани железы. По причине склероза поджелудочной железы может развиваться сахарный диабет. Сохранение аутоиммунных нарушений в организме, повышение уровня IgG4 в крови являются показанием к продолжению глюкокортикоидной терапии.

Представленный случай IgG4-связанного заболевания демонстрирует появление новой нозологической единицы, отсутствующей в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Но это реальность клинической практики, результат развития клинической иммунологии и современного уровня медицинских знаний.

Специалисты рекомендуют максимально раннее назначение кортикостероидов с целью остановить прогрессирование фиброзных изменений во внутренних органах [13]. В приведенном примере пациент в течение 6 лет до установления диагноза не получал патогенетическую терапию. Во внутренних органах прогрессировали склеротические изменения, что не может способствовать полному восстановлению функции пораженных органов.

Многое в IgG4-связанном заболевании остается неизученным, но сегодня у врача есть реальная возможность помочь пациенту, избавить его от многообразных проявлений болезни. Мы полагаем, что в повседневной работе врачей разных специальностей, особенно у терапевтов, хирургов, стоматологов, встречались похожие «атипичные» пациенты. Не скрывается ли

у некоторых из них за известным диагнозом, неклассическим течением болезни или неадекватным ответом на лечение IgG4-связанное заболевание?

В настоящее время IgG4-связанное заболевание — новая проблема в клинической медицине. Она требует мультидисциплинарного подхода и всестороннего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khosroshahi A., Stone J. H. // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2011.— Vol. 23, № 1.— P. 57—66.
2. Nirula A., Glaser S. M., Kalled S. L., Taylor F. R. // *Ibid.*— P. 119—124.
3. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y., et al. // *Mod. Rheumatol.*— 2012.— Vol. 22.— P. 1—14.
4. Umehara H., Nakajima A., Nakamura T., et al. // *Immunology.*— 2014.— Vol. 26, № 11.— P. 585—595.
5. Stone J. H., Zen Y., Deshpande V. // *N. Engl. J. Med.*— 2012.— Vol. 366, № 6.— P. 539—551.
6. Pieringer H., Parzer I., Wohrer A., et al. // *Orphanet. J. Rare Dis.*— 2014.— Vol. 9.— P. 110—124.
7. Takahashi H., Yamamoto M., Suzuki C., et al. // *Autoimmun. Rev.*— 2010.— Vol. 9, № 9.— P. 591—594.
8. Shimosegawa T., Chari S. T., Frulloni L., et al. // *Pancreas.*— 2011.— Vol. 40.— P. 352—358.
9. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y., et al. // *Mod. Rheumatol.*— 2012.— Vol. 22.— P. 21—30.
10. Khosroshahi A., Stone J. H. // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 2011.— Vol. 23, № 1.— P. 67—71.
11. Ghazale A., Chari S. T., Zhang L., et al. // *Gastroenterology.*— 2008.— Vol. 134.— P. 706—715.
12. Khosroshahi A., Carruthers M. N., Deshpande V., et al. // *Medicine.*— 2012.— Vol. 91.— P. 57—66.
13. Shimizu Y., Yamamoto M., Naishiro Y., et al. // *Rheumatology.*— 2013.— Vol. 52.— P. 679—683.

Поступила 11.03.15.

CASE OF IMMUNOGLOBULIN G4 RELATED DISEASE

N. F. Soroka, I. P. Grigortchouk

The report presents an IgG4 related disease (IgG4-RD) observation. The medical history and the clinical symptoms at the disease onset and during the disease course are described in detail. The patient was admitted with the bronchial asthma clinical symptoms, bilateral sialadenitis and autoimmune pancreatitis. The case was associated with a high serum IgG4 concentration (28.3 g/l) and a good response to the glucocorticoid therapy. The difficulties of the IgG4 RD diagnosis, prognosis, and possible outcomes for this patient are being discussed.

Key words: Immunoglobulin G4 related disease, broncho-obstructive syndrome, autoimmune pancreatitis, sialadenitis, glucocorticoids.

Адрес для корреспонденции:

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