

Г.И. Лысенко, д.м.н., Л.В. Химион, д.м.н., С.В. Данилюк, к.м.н., О.Б. Яценко, к.м.н., Институт семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика; Е.А. Гармиш, к.м.н., ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

IgG₄-ассоциированное заболевание

IgG₄-связанное заболевание (IgG₄-СЗ) – недавно описанная иммунозависимая системная патология, которая характеризуется диффузной или очаговой воспалительной инфильтрацией пораженных органов и тканей плазматическими клетками, экспрессирующими IgG₄, с последующим развитием облитерирующего фибрита и фибросклероза соответствующих органов и сопровождается повышением содержания IgG₄ в сыворотке крови. Заболевание протекает с разной степенью агрессивности с поражением одного органа (например, поджелудочной железы) или мультисистемными патологическими изменениями.

Природа фиброзирующего процесса, характерного для IgG₄-СЗ, остается невыясненной, однако все проявления данного заболевания в целом хорошо поддаются терапии иммуносупрессантами, в частности глюкокортикоидами (ГК), особенно при ранней инициации такого лечения. Это определяет необходимость и важность ранней диагностики и разработки соответствующих диагностических критериев.

Номенклатура заболеваний и синдромов, связанных с патологическим накоплением IgG₄, продолжает развиваться и уточняться. Так, в медицинской литературе IgG₄-СЗ также обозначается как IgG₄-связанное системное заболевание, IgG₄-связанное склерозирующее заболевание, мультифокальный фибросклероз, IgG₄-мультиорганное лимфолифферативное нарушение, системный IgG₄-связанный плазматический синдром и др. Отсутствие единой номенклатуры и терминологии по IgG₄-зависимым состояниям усложняет как поиск информации, так и взаимопонимание специалистов, занимающихся решением данной проблемы.

В таблице представлены заболевания/синдромы, которые согласно современным данным относятся к спектру IgG₄-СЗ.

Следует отметить, что у одного больного может наблюдаться различный спектр и комбинация представленных заболеваний. По данным Института ревматологии РАМН, у обследованных пациентов с IgG₄-СЗ чаще всего выявляют мультифокальный фиброз (33% случаев), псевдоопухоль орбиты (32% случаев), ретроперитонеальный фиброз (13% случаев) и болезнь Микулича (10% случаев).

Кроме того, рассматривается возможность отнесения к спектру проявлений IgG₄-СЗ таких заболеваний/состояний, как констриктивный перикардит, реактивная фиброзирующая нодулярная псевдоопухоль желудочно-кишечного тракта, склерозирующая ангиоматозная нодулярная трансформация (селезенки), склерозирующий мезентерит, кожная псевдолимфома.

IgG₄ – подкласс IgG с минимальной из всех известных четырех подклассов данной иммуноглобулина концентрацией в сыворотке крови (в среднем 0,35-0,51 мг/мл). У здоровых людей содержание IgG₄ в сыворотке подвержено значительным колебаниям, чаще всего в пределах 10 мкг/мл – 1,4 мг/мл; уровень ≥ 2 мг/мл и выше встречается в редких случаях; содержание этого иммуноглобулина в целом выше у мужчин и лиц старшего возраста. IgG₄ не активирует систему комплемента, имеет сниженные эффекторные свойства по сравнению с другими подклассами IgG. Синтез IgG₄ частично стимулируется Th2-зависимыми цитокинами. Известно, что этот подкласс иммуноглобулинов наряду с IgE играет значительную роль в патогенезе атопических процессов (бронхиальной астмы, атопической экземы, буллезных дерматитов). Однозначно роль IgG₄ в развитии системного фибросклероза на сегодня остается неустановленной.

Впервые IgG₄ как возможный патогенетический фактор развития иммунозависимого воспаления был рассмотрен в концепции аутоиммунного панкреатита первого типа (АИП I, лимфоплазматический склерозирующий панкреатит – ЛПСП) (Yoshida et al., 1995). Основными клинико-гистопатологическими характеристиками АИП I являются развитие преимущественно у мужчин в возрасте около 60 лет, умеренный/невыраженный абдоминальный синдром, безболезненная механическая желтуха; присутствие в сыворотке крови различных аутоантител (антиядерных – АНА), ревматоидного фактора (РФ); гипергаммаглобулинемия, повышение уровня IgG₄ в сыворотке крови; диффузное или очаговое уплотнение поджелудочной железы (ПЖ) при визуализирующих исследованиях, часто принимаемое за карциному ПЖ. При патогистологическом исследовании (очень часто после тотальной панкреатэктомии) выявляются типичные признаки: лимфоплазматическая инфильтрация с большим количеством IgG₄⁺-плазматических клеток (по различным диагностическим критериям,

более 10-30 клеток в поле зрения) в отсутствие нейтрофилов (может присутствовать умеренное количество эозинофилов), наличие интерстициального перидуктального фиброза и облитерирующего фибрита. Довольно часто ЛПСП сочетается с другими заболеваниями аутоиммунной природы, такими как сиалоаденит, болезнь Шегрена, болезнь Крона, язвенный колит, склерозирующий холангит, многоочаговый фибросклероз.

Японские исследователи (Kawaguchi et al., 1991) предположили, что ЛПСП – системное заболевание, так как у пациентов обнаруживались гистологически идентичные изменения в ряде других органов: желчевыводящих путях, слюнных железах, ретроперитонеальной клетчатке. На современном этапе Zen и соавт. (2004, 2005) предложено новую концепцию развития IgG₄-СЗ разных органов, в связи с которой в пересмотре классификации и диагностических критериев, а также подходов к лечению нуждаются многие «старые» заболевания, которые появляются формированием опухолевидных образований различных органов, обуславливая подозрение на злокачественные новообразования с последующим оперативным вмешательством, в то время как псевдоопухоль, связанная с IgG₄-зависимым фиброзом, достаточно успешно поддается терапии ГК.

Так, IgG₄-зависимый склерозирующий холангит ранее определялся как первичный склерозирующий холангит, однако гистологически и рентгенологически это разные патологии, лечение которых также принципиально различается: ГК-терапия в первом случае и трансплантация печени во втором.

В настоящее время обсуждаются аллергическая и аутоиммунная теории патогенеза IgG₄-СЗ; этиологическая связь АИП I с инфекцией *H. pylori* (M.C. Chang et al., 2009; J. Kountouras et al., 2005; F. Guarneri, C. Guarneri, D. Chatzopoulos, 2005) с развитием аутоиммунного ответа на антигены *H. pylori* на фоне имеющейся недостаточности функции регуляторных Т-лимфоцитов, что приводит к прогрессирующему накоплению в поврежденных тканях CD4⁺, CD25⁺, FOXP3⁺ регуляторных Т-лимфоцитов и сопровождается активацией синтеза Th2 цитокинов (интерлейкин-4, интерлейкин-5, интерлейкин-13) (A. Tanaka et al., 2012; M. Koyabu et al., 2010). Другими авторами (R. Akitake et al., 2010) предложена гипотеза развития чрезмерного иммунного ответа у больных на собственную микрофлору желудочно-кишечного тракта.

Иммунозависимые механизмы патогенеза данного заболевания подтверждаются обнаружением иммунокомплексных накоплений вдоль базальных мембран ацинусов ПЖ и тубулярного аппарата почек (V. Deshande, 2006).

В последнее время разными исследователями (U. Motosugi et al., 2009; N. Takahashi et al., 2009) опубликованы также данные о наличии ряда злокачественных новообразований у некоторых пациентов с IgG₄-СЗ. Так, исследователями клиники Маю опубликованы данные о выявлении 4 случаев В-клеточной лимфомы в процессе наблюдения за 111 пациентами с IgG₄-СЗ; сообщается о случаях развития лимфомы маргинальной зоны у пациентов со склерозирующей псевдоопухолью глазницы, а также протоковой аденокарциномы ПЖ, аденокарциномы легких, протоков слюнных желез, злокачественных новообразований мочеточников и кишечника у таких больных (N. Takahashi et al., 2009). В то же время причинно-следственная связь между этими патологиями остается невыясненной.

Диагностика IgG₄-СЗ

Хотя IgG₄-СЗ является недавно выделенным и не до конца изученным заболеванием, можно утверждать, что оно не относится к редким: по данным исследователей из Японии, только в этой стране в течение года регистрируется от 336 до 1300 новых случаев.

Как и в отношении ряда других заболеваний, диагноз IgG₄-СЗ невозможно установить, если врач не знает о существовании такой патологии и не заподозрит ее у конкретного пациента при наличии определенных симптомов. Диагностические критерии IgG₄-СЗ, предложенные разными исследовательскими группами, ориентированы как на клинические, так и на патогистологические признаки и на современном этапе изучения данной патологии продолжают уточняться. В основу всех алгоритмов диагностики легли диагностические критерии АИП I. В определенной степени диагноз IgG₄-СЗ всегда является спорным, так как даже гистологические проявления типичного фиброзирующего процесса могут отличаться в зависимости от особенностей структуры пораженного органа. В то же время существуют и совершенно типичные патологические изменения в пораженных тканях независимо от вовлеченного органа: лимфоплазматическая инфильтрация, типичный фиброз, облитерирующий фибрит, незначительная или умеренно выраженная эозинофилия.

Общие диагностические критерии IgG₄-СЗ (Okazaki et al., 2006):

1. Диффузное или фокальное увеличение / опухолевидное образование в ≥ 1 органе.
2. Повышение уровня IgG₄ в сыворотке крови >135 мг/дл.
3. Гистологические признаки:
 - a) значительная инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками с фиброзом без нейтрофильной инфильтрации;
 - b) большое количество IgG₄-позитивных клеток в инфильтрате (>10 в поле зрения) и/или соотношение IgG₄/IgG-позитивных клеток $>40\%$;
 - c) муароформный фиброз;
 - d) облитерирующий фибрит.

Диагноз устанавливается при наличии следующих критериев: 1 + 2; 1 + 3 (a/b); 2 + 3 (a/b); 3 (a, b, c, d).

Важно подчеркнуть, что ни обнаружение IgG₄-экспрессирующих клеток в тканях, ни выявление повышенного уровня IgG₄ в сыворотке крови не является специфичным признаком IgG₄-СЗ; на современном этапе большинством исследователей поддерживают необходимость обнаружения

Орган/система/анатомическая структура	Клинико-патогистологические признаки
Центральная нервная система	Идиопатический гипертрофический пахименингит, гипофизит
Поджелудочная железа	Лимфоплазматический склерозирующий панкреатит (аутоиммунный панкреатит)
Желчевыводящие пути	Склерозирующий холангит
Желчный пузырь	Бескаменный склерозирующий холецистит
Печень	Склерозирующий холангит внутрипеченочных желчных протоков, воспалительная псевдоопухоль, портальный склероз, лобулярный гепатит, каналикулярный холестаз
Слюнные железы	Хронический склерозирующий сиалоаденит (опухоль Кютнера), хронический сиалоаденит и дакриоцистит (болезнь Микулича)
Шея	Идиопатический фиброз шеи
Глазница, глаза	Псевдоопухоль глазницы, болезнь Микулича, эозинофильный фиброз
Щитовидная железа	Тиреоидит Риделя
Легкие	Легочная воспалительная псевдоопухоль, интерстициальная пневмония
Почки, мочеточники	Тубулоинтерстициальный нефрит, псевдоопухоль почки, мембранозный гломерулонефрит
Загрудинное пространство	Склерозирующий медиастинит
Ретроперитонеальное пространство	Ретроперитонеальный фиброз (рис. 1)
Сосуды	Воспалительная аневризма брюшной аорты, хронический склерозирующий аортит
Предстательная железа	Простатит
Грудные железы	Склерозирующий мастит
Лимфатические узлы	Лимфаденопатия с инфильтрацией плазматическими клетками



Рис. 1. Ретроперитонеальный фиброз: стрелками показано утолщение мягких тканей вокруг аорты на уровне почек (вверху) и на уровне бифуркации (внизу)

как повышенного количества IgG₄-экспрессирующих плазматических клеток, так и увеличенного соотношения IgG₄/IgG-позитивных плазматических клеток в инфильтрате пораженного органа в качестве диагностического критерия.

Диагностические критерии МОЛПС (IgG₄-связанный мультиорганный лимфоцитарно-плазматический синдром – МОЛПС) (Y. Masaki et al., 2010):

- уровень IgG₄ в сыворотке >135 мг/дл;
- гистопатологические изменения, включающие лимфоцитарную и плазматическую инфильтрацию (IgG₄-позитивными плазматическими клетками), соотношение IgG₄/IgG-позитивных плазматических клеток >40% с признаками типичного фиброза или склероза.

Для установления диагноза требуется наличие обоих критериев, при этом необходимо исключить саркоидоз, болезнь Каслмана, васкулит Вегенера, лимфому и карциному. Наличие одного из указанных критериев трактуется как возможный IgG₄ МОЛПС. Наличие обоих критериев и установленного диагноза другого заболевания (например, болезни Шегрена) описывается как болезнь Шегрена с возможным IgG₄-ассоциированным МОЛПС. Пациенты с установленным диагнозом IgG₄ МОЛПС, у которых не отмечено улучшения при лечении ГК, нуждаются в дообследовании и пересмотре диагноза.

Диагностический подход при установлении возможного IgG₄-ассоциированного МОЛПС

Для подозрения на IgG₄-ассоциированный МОЛПС является достаточным:

- наличие одного из нижеуказанных признаков:

- симметричный отек одной из слезных или слюнных желез;
- аутоиммунный панкреатит;
- воспалительная псевдоопухоль;
- ретроперитонеальный фиброз;
- гистологические признаки, похожие на таковые лимфоцитарно-плазматического или болезни Каслмана;

- наличие по меньшей мере 2 из нижеуказанных признаков:

- односторонний отек одной из слезных или слюнных желез;
- орбитальный опухолевидный отек;
- аутоиммунный гепатит;
- склерозирующий холангит;
- простатит;
- пахименингит;
- интерстициальный пневмонит;
- медиастиальный фиброз;
- тиреоидит или гипотиреоз;
- гипопаритит;
- воспалительная аневризма;

- типичные изменения у пациентов с IgG₄-ассоциированным МОЛПС:

- поликлональная IgG-гаммапатия;
- повышение уровня IgE в сыворотке или эозинофилия;
- гипокплементемия или присутствие иммунных комплексов в сыворотке;
- опухолевидная трансформация лимфоузлов или лимфаденопатия с выраженным накоплением радиоактивных меток при сканировании.

Отдельные нозологии, входящие в IgG₄-СЗ

1. Болезнь Микучича (БМ)

Клиническое состояние, сопровождающееся двухсторонним симметричным дакриoadенитом (отек слезных желез) и сиалоаденитом (отек околоушных и подчелюстных слюнных желез) (рис. 2). До последнего времени в связи с отнесением симптомов БМ к синдрому Шегрена (СШ) этому заболеванию как отдельной нозологической единице, практически не уделялось внимания со стороны врачей и исследователей. Однако в связи с изучением проявлений и симптомов IgG₄-СЗ исследователями из Японии (Yamamoto et al., 2005) установлено, что БМ является одним из проявлений указанной системной патологии. В результате проведенного в Японии ретроспективного национального исследования



Рис. 2. Двухсторонний IgG₄-ассоциированный сиалоаденит на КТ с усилением: стрелками показаны увеличенные подчелюстные слюнные железы

было доказано, что БМ и СШ характеризуются рядом отличий: среди пациентов с истинным СШ преобладают женщины, среди больных БМ – мужчины; у пациентов с IgG₄-ассоциированной БМ наблюдается значительный отек желез (слезных, слюнных), однако без клинически значимых симптомов сухости (ксерофтальмии, ксеростомии); частота обнаружения аутоантител (РФ, АНА, анти-SSA, анти-SSB) при БМ значительно ниже, чем при СШ; уровень IgG₄ и IgG₄⁺-позитивных плазматических клеток в сыворотке крови повышен при БМ; частота выявления сопутствующего аллергического ринита, бронхиальной астмы, повышенного уровня IgE и количества эозинофилов в периферической крови при БМ значительно больше, чем при СШ, что позволяет предположить вовлечение аллергических механизмов в патогенез БМ.

Таким образом, при оценке пациента с дакриoadенитом и сиалоаденитом перед врачом стоит достаточно сложная диагностическая задача, поскольку при установлении диагноза IgG₄-ассоциированной БМ наиболее эффективным лечением является применение ГК, в то время как больные с СШ нуждаются в применении базисных лекарственных препаратов и, возможно, ГК, а пациенты с лимфомой, саркоидозом – в специальных схемах лечения. Японским обществом по изучению синдрома Шегрена в 2008 г. предложены диагностические критерии IgG₄-ассоциированной БМ (Y. Masaki, H. Umehara, 2009).

Диагностические критерии системной IgG₄-ассоциированной БМ

1. Персистирующий (более 3 мес) симметричный отек слезных, околоушных, подчелюстных слюнных желез при вовлечении не менее 2 пар из них.

2. Высокий уровень IgG₄ в сыворотке крови (>135 мг/дл).

3. Значительная инфильтрация желез IgG₄-позитивными плазматическими клетками (соотношение IgG₄/IgG-позитивных клеток >40% в тканях при гистологическом исследовании); для гистологического исследования следует брать биоптаты из крупных желез, поскольку в мелких железах не удается получить доказательств присутствия лимфоцитарных инфильтратов.

Диагноз БМ устанавливается при наличии комбинации критерия 1 с критерием 2 и/или 3. Дифференциальная диагностика проводится с васкулитом Вегенера, саркоидозом, лимфомой, болезнью Каслмана.

II. Аутоиммунный панкреатит I типа

Имеет симптоматику, схожую с таковой карциномы ПЖ, в 4-10% случаев обнаруживается при гистологическом исследовании после проведенного удаления ПЖ.

Клинические диагностические критерии АИП I (Японское панкреатологическое общество, 2006 г.) (K. Orazaki et al., 2006)

1. Диффузное или сегментарное сужение главного панкреатического протока с нечетким контуром и диффузным либо локальным увеличением ПЖ по результатам визуализирующих исследований (УЗИ, КТ, МРТ) (рис. 3).

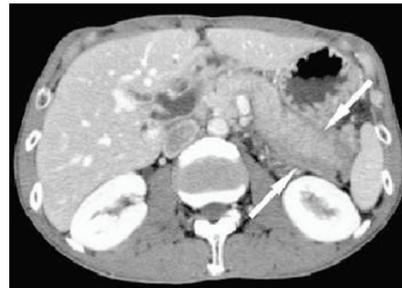


Рис. 3. Диффузный аутоиммунный панкреатит

2. Высокий уровень γ -глобулина, IgG или IgG₄ в сыворотке крови или присутствия аутоантител (АНА, РФ).

3. Значительный интралобулярный фиброз, инфильтрация лимфоцитами или плазматическими клетками в перидуктальной зоне, иногда с наличием лимфоидных фолликулов в ПЖ. Биопсия ПЖ является высокоинвазивной процедурой, так как получение качественных биоптатов возможно в основном при открытой лапаротомии.

Для установления диагноза необходимо наличие критерия 1 в сочетании с критерием 2 и/или критерием 3. Необходим дифференциальный диагноз с карциномой ПЖ, карциномой желчевыводящих путей (так как около 4% пациентов с карциномой ПЖ имеют повышенные уровни IgG₄ в сыворотке крови и лимфоцитарную инфильтрацию ПЖ).

Диагностические критерии АИП I продолжают обсуждаться и, возможно, будут через некоторое время дополнены. Так, согласно результатам ряда международных конференций, посвященных проблеме АИП I, хотя окончательные критерии не утверждены, но в рамках международного консенсуса по АИП I к таковым, кроме вышеуказанных, относятся хороший терапевтический ответ на применение системной терапии ГК (улучшение симптомов в течение первых недель лечения). В то же время можно предположить, что и у пациентов с карциномой на ранних стадиях первый ответ на применение ГК может быть положительным.

III. Идиопатическое воспаление (псевдоопухоль) орбиты

Пациентам с опухолевидным поражением глазницы часто устанавливается диагноз идиопатического воспаления орбиты (ИВО), в которое могут вовлекаться орбита, наружные глазодвигательные мышцы, слезная система, оптический нерв или склера.

Гистологические исследования биоптатов, проведенные Kubota и соавт. (2010), показали, что ИВО может иметь IgG₄-ассоциированную природу примерно в 42% случаев, при этом у 70% пациентов с IgG₄-ассоциированным ИВО обнаруживались и другие признаки системного заболевания в виде лимфаденопатии, сиалоаденита, АИП I.

IV. Идиопатический склероз тканей шеи

Идиопатический шейный склероз, проявляющийся склерозированием мягких тканей шеи, часто паравerteбральных, очевидно, является компонентом мультифокального фиброза. Гистологическими исследованиями Cheuk и соавт. (2010) продемонстрирована связь этой патологии с IgG₄.

V. Реактивные нодулярные фиброзные псевдоопухоли желудочно-кишечного тракта

Исследованиями последних лет подтверждено, что IgG₄-СЗ лежит в основе всех псевдоопухолевых фиброзных образований в человеческом организме, в том числе обнаруживаемых в желудке, толстой и тонкой кишке.

VI. Тубулоинтерстициальный нефрит

Поражение почек при IgG₄-СЗ включает псевдоопухоли почечной паренхимы и тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН); по некоторым данным, также мембранозный гломерулонефрит), клинически обычно проявляется умеренной почечной недостаточностью; при КТ могут выявляться

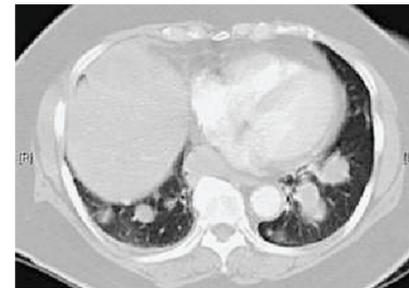


Рис. 4. Поражение легких при IgG₄-СЗ

множественные гиподенсные участки в почках.

Гистологическими исследованиями Raissian и соавт. (2011) показано, что в ряде случаев при гломерулонефритах, связанных с системной красной волчанкой, при болезни минимальных изменений, ТИН, не связанном с токсическим воздействием, в основе поражения почки лежит накопление плотных иммунных комплексов, содержащих IgG₄, вдоль базальной мембраны тубулярного аппарата.

VII. Поражение легких

Чаще всего визуализирующими методами исследования выявляются участки инфильтрации, множественные тени в легких, сопровождающиеся увеличением перибронхиальных лимфатических узлов, которые регрессируют при применении ГК (рис. 4).

VIII. Лимфаденопатия

Бессимптомная IgG₄-связанная лимфаденопатия является частым проявлением заболевания, которое сопутствует другим патологическим состояниям (например, регистрируется у 80% пациентов с АИП) либо является начальным или единственным его признаком. Обычно выявляются множественные группы увеличенных (в среднем до 2 см) лимфоузлов в разных регионах. Наиболее часто вовлекаются лимфоузлы средостения, брюшной полости и подмышечные. При гистологическом исследовании обнаруживаются изменения, похожие на проявления мультицентрической болезни Каслмана (I тип); фолликулярная гиперплазия (II тип); внутрифолликулярное распространение (III тип); прогрессирующие изменения герминативного центра (IV тип); псевдотуморозные воспалительные изменения (V тип).

Лечение

Несмотря на значительный интерес исследователей к IgG₄-СЗ, относительно небольшая часть публикаций освещает подходы к терапии этого заболевания. Большая часть данных по лечению IgG₄-СЗ касается АИП I.

Основой терапии IgG₄-СЗ является применение ГК. При АИП I было проведено сравнительное исследование (n=21) эффективности применения пульс-терапии метилпреднизолоном (500 мг внутривенно 3 р/нед в течение 2 нед) и пероральной терапии преднизолоном (30-40 мг/сут в течение 2 нед) с последующим приемом преднизолона per os в обеих группах с постепенным уменьшением суточной дозы. Исследование продемонстрировало сопоставимый эффект двух описанных схем лечения с существенным уменьшением размеров и фиброза ПЖ, а также выявлена стриктура желчных протоков в процессе лечения (T. Tomiyama et al., 2011).

Хороший ответ на лечение ГК продемонстрирован в исследовании E. Bjornsson и соавт. (2011) с участием пациентов с IgG₄-ассоциированным холангитом. Применение ГК в течение 2 мес сопровождалось уменьшением фиброзных изменений в протоках и значительным снижением уровней IgG₄ в сыворотке крови. К сожалению, после прекращения приема ГК у половины больных отмечено возобновление болезни.

Недавно опубликованы данные по успешному применению ритуксимаба для лечения IgG₄-СЗ у 10 пациентов (A. Khosroshahi et al., 2010).