

ИММУНОГЛОБУЛИН G4-СВЯЗАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Врач может поставить правильный диагноз болезни только в том случае, если он знает эту патологию. Чуть больше десяти лет назад появилась новая нозологическая форма — «иммуноглобулин G4-связанное заболевание» (IgG4-C3). Это иммуноопосредованное фиброзно-воспалительное заболевание, характеризующееся возникновением опухолеподобных очагов в различных органах с уникальной гистологической картиной и повышением уровня IgG4 в сыворотке у большинства пациентов. Возможно как одновременное, так и последовательное вовлечение практически любого органа. У пациентов с IgG4-C3 наблюдается диффузное или очаговое увеличение органов или узелковые/утолщенные поражения с обильной инфильтрацией IgG4-позитивными плазмочитами и фиброзом. Опухолевидные образования и значительно повышенная концентрация сывороточного IgG4 являются наиболее частыми клиническими проявлениями этого заболевания [1, 2].

IgG4-C3 может встречаться почти во всех органах тела, однако это заболевание преимущественно поражает поджелудочную железу, орбиты слезных желез, крупные слюнные железы, щитовидную железу, желчевыводящие пути, легкие, почки, забрюшинное пространство, лимфатические узлы. Только у 10–20 % пациентов наблюдается поражение одного органа [3]. IgG4-C3, особенно такие проявления, как аутоиммунный панкреатит, забрюшинный фиброз, тубулоинтерстициальный нефрит, чаще встречаются среди мужчин среднего и старшего возраста. Степень тяжести заболевания одинаковы у мужчин и женщин.

Клинические симптомы варьируют в зависимости от органа, в котором расположены поражения, что затрудняет поиск критериев, охватывающих всех пациентов с IgG4-C3. В целом IgG4-C3 — это более распространенная патология, чем многие другие заболевания, которые лечат ревматологи, к примеру, встречается чаще, чем системный склероз или АНЦА-ассоциированные васкулиты. На сегодняшний день заболеваемость этой болезнью в Японии оценивается примерно в 1 случай на 100 000 [4].

История изучения IgG4-связанного заболевания. История IgG4-C3 как самостоятельной нозологии началась только в 2001 г. XXI в. с установления связи склерозирующего аутоиммунного панкреатита с гиперсекрецией IgG4 [5]. Понятие о системности заболевания начало складываться только с 2003 г., когда были описаны внепанкреатические поражения при аутоиммунном панкреатите. После того, как при этом заболевании было обнаружено повышение в крови

уровня IgG4, поражение разных органов стали связывать с IgG4. Появилось множество названий одного и того же: «заболевание, связанное с IgG4», «системное заболевание, связанное с IgG4», «IgG4-синдром», «IgG4-ассоциированное заболевание», «склерозирующая болезнь, связанная с IgG4», «системное склерозирующее заболевание, связанное с IgG4», «аутоиммунное заболевание, связанное с IgG4», «IgG4-положительный полиорганный лимфопролиферативный синдром», «болезнь гипер-IgG4», «системный плазматитарный синдром, связанный с IgG4», «системный склерозирующий синдром, связанный с IgG4», «мультифокальный фибросклероз», «мультифокальный идиопатический фибросклероз».

Совет международных экспертов в 2011 г. в Бостоне (США) принял предложенное японскими исследователями название «IgG4-связанное заболевание» (IgG4-related disease) и призвал отказаться от других терминов и исторически сложившихся названий. Называть не «ассоциированное», а именно «связанное с IgG4 заболевание» [6]. В эту новую нозологическую единицу вошли многие синдромы, ранее считавшиеся самостоятельными и идиопатическими, как-то воспалительные псевдоопухоли, синдром Микулича, опухоль Кюттнера, тиреоидит Риделя, болезнь Ормонда, медиастинальный фиброз.

Клинические проявления. Развитие IgG4-C3 часто сопровождается значительной потерей веса на 20 и более килограммов, но без лихорадки.

Внутричерепные поражения. Поражение центральной нервной системы при IgG4-C3 встречается относительно редко, при этом наиболее частыми проявлениями являются гипофизит и гипертрофический пахименингит. Реже регистрируются воспалительная псевдоопухоль, нейропатия и периневральное заболевание, связанное с IgG4. В литературе описаны поражения мозговых оболочек (имитация менингиомы), желудочков, гипофиза, черепно-мозговых нервов и паренхимы головного мозга.

При поражении кавернозного синуса возможны паралич черепных нервов, ретроорбитальная боль, нарушения зрения (диплопия или снижение остроты зрения) и паралич экстраокулярных мышц. IgG4-C3 в средней черепной ямке, намете мозжечка и задней черепной ямке может вызывать паралич VI–XII черепных нервов и/или мозжечковую атаксию. Диффузное поражение твердой мозговой оболочки сопровождается генерализованными симптомами, такими как хронические головные боли, судороги и когнитивные нарушения. При визуализации гипофизит, связанный с IgG4, может проявляться утолщением ножки гипофиза, увеличением гипофиза [7].

Поражения глаз. Заболевание может поражать разные глазные ткани, такие как слезная железа, экстраокулярные мышцы, орбитальная жировая клет-

чатка и тройничный нерв. Основными клиническими проявлениями являются хронический безболезненный отек орбиты или однобокой орбиты и проптоз, который может сопровождать периферическая лимфаденопатия. Заболевание орбиты часто осложняется экзофтальмом из-за вовлечения экстраокулярных мышц или наличия орбитальной псевдоопухоли. Обычно нарушение зрения незаметно, но в тяжелых случаях оно может привести к потере функции пораженных тканей и органов и повлиять на повседневную жизнь пациентов. Чаще всего развивается хронический склерозирующий дакриoadенит, что проявляется хроническим безболезненным отеком или проптозом орбиты. Когда задействованы экстраокулярные мышцы, у пациентов могут наблюдаться ограниченные движения глаз, диплопия или косоглазие. В случае, когда пораженный участок расположен вокруг зрительного нерва и сдавливает его, зрение пациента резко ухудшается из-за повреждения зрительного нерва [8].

Поражение крупных слюнных желез. Поражение слюнных желез может проявляться большим увеличением слюнных желез или склерозирующим сиалоаденитом. Слезная железа, околоушная железа и поднижнечелюстная железа обычно поражаются вместе в различных сочетаниях. Сочетание увеличения слезных, околоушных и поднижнечелюстных желез ранее называлось «болезнью Микулича».

Наиболее часто в дебюте заболевания поражаются поднижнечелюстная слюнная железа и околоносовые пазухи. Часто одновременно выявляется генерализованная лимфаденопатия. Для корректной постановки диагноза необходимо проводить малоинвазивную инцизионную биопсию слюнных желез с последующим морфологическим и иммуноморфологическим исследованием. Обнаружение более 40 % плазматических клеток, секретирующих IgG4, в ткани слюнной железы — важный показатель для постановки диагноза IgG4-C3.

Поражения щитовидной железы. При IgG4-связанном заболевании встречаются две формы поражения щитовидной железы — тиреоидит Риделя и фиброзный вариант тиреоидита Хашимото [9].

В пользу IgG4-C3 при поражении щитовидной железы могут указывать увеличение щитовидной железы, гипоехогенные участки щитовидной железы при ультразвуковом исследовании, повышенный уровень IgG4 в сыворотке крови, гистопатологические данные, вовлечение в патологический процесс других органов.

Тиреоидит Риделя — редкое, медленно прогрессирующее воспалительное заболевание щитовидной железы, при котором одна или обе доли увеличиваются и замещаются соединительной тканью, что сопровождается компрессией соседних структур шеи. Фиброзирование часто распространяется за пределы кап-

сулы щитовидной железы и поражает соседние органы. Обычно зуб твердый, «каменистой плотности» и спаян с окружающими тканями. Пациентов беспокоят одышка, осиплость голоса, затруднение дыхания и глотания. Для большинства пациентов с тиреоидитом Риделя характерен эутиреоз. Нарушение функции щитовидной железы происходит из-за обширного замещения железистой ткани нефункционирующей соединительной тканью, что проявляется развитием гипотиреоза с повышенными титрами антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе.

Кроме тиреоидита Риделя, в спектре IgG4-C3 рассматривается фиброзирующий аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото). Он чаще встречается у молодых мужчин со значительно повышенным уровнем антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе. При УЗИ выявляется пониженная эхогенность ткани щитовидной железы. У пациентов с тиреоидитом Хашимото высокий риск развития гипотиреоза, может развиваться значительное увеличение щитовидной железы, что часто служит показанием к тиреоидэктомии [10].

Поражения легких и плевры. Клинические симптомы при поражениях легких неспецифичны и могут включать одышку, сухой кашель, боль в груди, синдром бронхиальной обструкции. Более чем у половины пациентов поражения легких протекают бессимптомно и выявляются только при визуализации.

Поражение легких встречается у 10–30 % пациентов с IgG4-C3. Оно может проявляться четырьмя клиническими легочными синдромами: воспалительная псевдоопухоль легких, заболевания центральных дыхательных путей, интерстициальная пневмония и плеврит. Характерные рентгенологические проявления в легких включают узелки, помутнение по типу «матового стекла», альвеолярные и интерстициальные заболевания и утолщение бронховаскулярного пучка, узловатое утолщение плевры.

При компьютерной томографии грудной клетки выявляют внутригрудную и медиастинальную лимфаденопатию, утолщение перибронховаскулярного интерстиция с субплевральной и/или перибронховаскулярной консолидацией или без нее, узелки и плевральные утолщения и/или образования [11]. Поражения плевры могут возникать как отдельно, так и при наличии поражений паренхимы легких.

Специфического диагностического теста на поражение грудной клетки при IgG4-C3 не существует. В диагностике существенную помощь оказывают результаты биопсии пораженного участка легких (поликлональный IgG4-лимфоплазмоцитарный инфильтрат, сториформный фиброз или облитерирующий флебит) и повышенный уровень IgG4 в сыворотке.

Поражение средостения при IgG4-C3 встречается редко. При этом может происходить сдавление жизненно важных структур средостения, что приводит к дисфункции органов. Ранее подобную патологию классифицировали как фиброзирующий медиастинит.

Возможна периваскулярная инфильтрация и инфильтрация стенки сосудов крупного калибра. Чаще поражаются адвентиций сосудов и периадвентициальные ткани, процесс может затрагивать аорту, легочные артерии, подвздошные артерии или подвздошные вены. Сосудистая стенка, вовлеченная в патологический процесс при IgG4-C3, склонна к образованию аневризм, а иногда и к расслоению или перфорации. При компьютерной томографии видно утолщение стенки аорты или иного сосуда, что соответствует воспалению, преимущественно локализованному в адвентиции. Поражение сосудов может имитировать первичные васкулиты крупных сосудов, такие как гигантоклеточный артериит и неспецифический аортоартериит. Хотя клинические признаки этих васкулитов при IgG4-C3 обычно отсутствуют.

Поражение поджелудочной железы — одно из частых и ярких клинических проявлений IgG4-C3. На долю аутоиммунного панкреатита при IgG4-C3 приходится 2 % из всех пациентов с хроническим панкреатитом. Панкреатит, связанный с IgG4, обозначают как аутоиммунный панкреатит типа 1.

Это заболевание характеризуется легкими абдоминальными симптомами, обычно без острых приступов панкреатита, иногда случайным появлением механической желтухи, повышением концентрации гаммаглобулинов в сыворотке крови, IgG и/или IgG4, диффузным, сегментарным или очаговым увеличением поджелудочной железы с капсулоподобным ободком низкой плотности на изображениях компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии (КТ/МРТ), гистопатологически обильной инфильтрацией лимфоцитами, IgG4-позитивными плазмоцитами, фиброзом и облитерирующим флебитом [3].

У пациентов с аутоиммунным панкреатитом часто одновременно наблюдается грудная лимфаденопатия, поражение желчных протоков, реже встречается увеличение слезных и слюнных желез, ретроперитонеальный фиброз. Именно наличие этих вышеперечисленных экстрапанкреатических поражений помогает в диагностике панкреатита, связанного с IgG4.

В 20–75 % случаев исходом длительно текущего аутоиммунного панкреатита типа 1 является развитие сахарного диабета.

Поражения печени и желчных путей. Поражение печени при IgG4-C3 менее характерно. Это может проявляться псевдоопухолью печени и холангитом. Другие гистопатологические изменения со стороны печени можно отнести к реактивным изменениям, обусловленным IgG4-связанным холангитом или

аутоиммунным панкреатитом. Непросто различить первичное поражение печени при IgG4-C3, включая IgG4-аутоиммунный холангит, и реактивные обструктивные изменения в печени, обусловленные аутоиммунным панкреатитом.

Описан и аутоиммунный гепатит, связанный IgG4, с возрастанием количества IgG4-положительных плазматических клеток. IgG4-аутоиммунный гепатит характеризуется повышенными концентрациями сывороточного IgG4 и инфильтрацией IgG4-экспрессирующих плазматических клеток в печени. Биохимические исследования крови в большинстве случаев не позволяют различить IgG4-аутоиммунный гепатит и IgG4-неассоциированный аутоиммунный гепатит. В целом клиническая значимость IgG4-связанного аутоиммунного гепатита пока остается неясной и заслуживает дальнейшего изучения.

Другим типом печеночных проявлений IgG4-C3 является воспалительная псевдоопухоль печени. Псевдоопухоли печени подразделяются на два типа: фиброгистиоцитарная и лимфоплазмоцитарная, последняя является печеночным проявлением IgG4-C3 [12].

Наиболее распространенным вне панкреатического проявления аутоиммунного панкреатита типа 1 (IgG4-связанного) является склерозирующий холангит, который встречается у 70 % таких пациентов. Но без аутоиммунного панкреатита типа 1 склерозирующий холангит встречается редко.

Отличие от первичного склерозирующего холангита основано на результатах биопсии ткани (лимфоплазмоцитарная инфильтрация IgG4+, интерстициальный фиброз и/или облитерирующий флебит), повышенном уровне IgG4 в сыворотке крови и характерном ответе на глюкокортикоиды. Диагностике помогает наличие клинических проявлений IgG4-C3 в других органах [13].

Поражение почек. Почки при IgG4-C3 поражаются по типу тубулоинтерстициального нефрита. Гистологические данные включают лимфоплазмоцитарную инфильтрацию почечного интерстиция и наличие фиброза. При иммуногистохимическом исследовании находят увеличение числа IgG4-положительных плазматических клеток [14]. Тубулоинтерстициальный нефрит чаще развивается у мужчин (70–80 %) пожилого возраста (средний возраст 65 лет). У большинства из них имеются признаки вовлечения других органов (поджелудочная железа, слюнные, слезные железы и др.)

Забрюшинный или ретроперитонеальный фиброз — одно из наиболее часто встречающихся проявлений IgG4-C3 (от 10 до 30 %). Ранее этот фиброз считали «идиопатическим». С забрюшинным фиброзом может быть связан и аортит брюшного отдела аорты [15].

Основными симптомами ретроперитонеального фиброза являются боль в животе или пояснице, отек нижних конечностей, симптомы поражения ниж-

них мочевыводящих путей, потеря массы тела. Хронические воспалительные и фиброзные изменения распространяются от аорты и стенок подвздошной артерии к региональным структурам, таким как мочеточники, что может приводить к обструктивной уропатии и острой почечной недостаточности. Преобладает одностороннее поражение.

На КТ брюшной полости ретроперитонеальный фиброз выглядит как однородная периаортальная и околоподвздошная масса, которая может сдавливать соседние структуры и/или втягивать мочеточники кнутри. Эта ткань отечна и гиперклеточна.

Лимфаденопатия встречается примерно у 40 % пациентов вместе с другими клиническими или лабораторными проявлениями заболевания, но может быть начальной или единственной манифестацией. Обычно вовлекаются множественные группы лимфатических узлов; наиболее часто медиастинальные, интраабдоминальные и подмышечные. Увеличение лимфатических узлов, обычно выявляемое бессимптомно, необходимо дифференцировать от злокачественного новообразования, лимфом или многоочаговой болезни Кастлемана [16]. Особенно часто лимфаденопатия встречается у пациентов с аутоиммунным панкреатитом (80 %).

Поражения кожи встречаются нечасто и протекают в виде псевдолимфомы кожи, папул, бляшек и узелков. Поражения обычно появляются на волосистой части головы, лице, шее и ушной раковине. Макулы и буллы встречаются крайне редко [17].

Лабораторные данные. В общем анализе крови пациентов с IgG4-C3 обычно выявляется высокая СОЭ. Характерна диссоциация между высокой СОЭ, но относительно низким уровнем СРБ.

Высокозначимым лабораторным признаком IgG4-C3 является повышение сывороточного уровня IgG4 более 1,35 мг/л. Известны 4 подкласса IgG: IgG1 (70 %) > IgG2 (20 %) > IgG3 (6 %) > IgG4 (4 %). Иммуноглобулин G4 представляет собой наименьший подкласс иммуноглобулинов и составляет около 5 % от общего количества IgG. Это особый иммуноглобулин, который обычно считается невоспалительным из-за его неспособности активировать путь компонента и генерировать иммунные комплексы. К сожалению, к данному признаку IgG4-C3 необходимо относиться крайне осторожно и взвешенно: он неспецифичен, может встречаться при других ревматических, инфекционных и опухолевых заболеваниях, может быть отрицательным даже при активном заболевании у 30 % пациентов, медленно реагирует на фоне успешной терапии [18].

По результатам метаанализа 2016 г. утверждается, что только повышения уровня IgG4 в сыворотке крови недостаточно для установления диагноза IgG4-

связанного заболевания. Предельное значение сывороточного IgG4 в диапазоне от 1,35 до 1,44 мг/л обладает чувствительностью 87 % и специфичностью 83 %. Предпочтительнее биопсия вовлеченного органа, когда это возможно [19]. IgG4 — маркер заболевания, а не патологический фактор, и повышенный уровень IgG4 в сыворотке крови является следствием заболевания, а не его источником.

Важным лабораторным признаком IgG4-C3 может быть гипокомplementемия, проявляющаяся снижением уровней компонента C3 или C4 ниже нижних пределов нормы, что напоминает уровни компонента, наблюдаемые у пациентов с системной красной волчанкой или смешанной криоглобулинемией. Сниженный уровень компонента встречается у 25–30 % пациентов с IgG4-C3 [20]. Механизм гипокомplementемии при IgG4-C3 остается неясным, так как IgG4 сам плохо связывает компонент. Известно лишь, что пациенты с гипокомplementемией имеют более тяжелое течение заболевания, чем пациенты с нормальным уровнем компонента [21].

Неясным остается и физиологическое значение повышения уровня IgE или эозинофилов, наблюдаемое примерно у 40 % пациентов. IgE часто заметно повышен, особенно у пациентов с эозинофилией и атопией, тогда как уровни IgA и IgM нормальные или повышены умеренно.

IgG4-C3 является важной причиной поликлональной гипергаммаглобулинемии. Повышенный уровень сывороточного IgG4 часто сопровождается увеличением IgG1, что вызывает поликлональную гипергаммаглобулинемию [22].

Пациенты с IgG4-C3 обычно имеют также повышенный уровень хелперных Т-клеток II типа (клеток Th2), а также повышенную экспрессию Th2-ассоциированных цитокинов, как интерлейкин (ИЛ)-4, ИЛ-5 и ИЛ-10 [23].

Интерес представляют результаты исследования клинических и лабораторных особенностей IgG4-C3 на больших когортах пациентов японской и американской популяций [20, 24]. В табл. 1 представлены результаты этих исследований.

Если отдельные показатели или частота поражения отдельных органов у пациентов японской и американской популяций в основном совпадают, то интересен факт значительных разбежек в поражениях других органов. К примеру, частота поражения слюнных и слезных желез, орбиты, лимфоузлов, как и повышение уровня сывороточного IgG4 различались примерно в 2 раза. Неясно, это действительно объективная реальность в разных странах или же результаты статистики зависели от профиля лечебных отделений в клиниках, где концентрировались пациенты с определенными поражениями органов.

Клинические характеристики пациентов из двух больших опубликованных когорт

| Показатели в процентах | Japan (n = 334) | Boston (n = 125) |
|--|-----------------|------------------|
| Возраст при постановке диагноза | 63,8 лет | 55,2 |
| Мужчин | 61,4 | 60,8 |
| Среднее количество пораженных органов (диапазон) | 3,2 (1–11) | 2,3 (1–7) |
| Повышение уровня сывороточного IgG4 | >95 | 51 |
| Слюнные железы | 72,3 | 44,8 |
| Слезные железы/орбита | 57,1 | 22,4 |
| Лимфоузлы | 56,5 | 27,2 |
| Легкие | 23,4 | 17,6 |
| Поджелудочная железа | 25,5 | 19,2 |
| Почки | 23,7 | 12,0 |
| Ретроперитонеальный фиброз/аорта | 24,9 | 18,4/11,2 |

Диагностика. Не существует универсального анализа или метода для диагностики IgG4-C3. Во всех случаях требуется тщательное сопоставление клинической, иммунологической, рентгенологической и гистологической картины [25].

Золотым стандартом диагностики IgG4-C3 являются данные биопсии. Гистопатологическая картина в вовлеченных органах должна соответствовать следующим критериям: наличие плотных лимфоплазматических инфильтратов с преобладанием IgG4-положительных плазматических клеток в пораженной ткани; спиралевидный фиброз (storiform fibrosis); облитерирующий флебит; эозинофильная инфильтрация; соотношение IgG4+ клетки/IgG + клетки > 40 % [26].

Клинические симптомы варьируют в зависимости от пораженного органа или органов с развитием у некоторых пациентов серьезных осложнений. В патологический процесс практически может быть вовлечен любой орган.

Сегодня существенную помощь в диагностике оказывают классификационные критерии IgG4-связанного заболевания, предложенные в 2019 г. Американским колледжем ревматологии и Европейской лигой по борьбе с ревматизмом (ACR/EULAR) [27]. В критериях ACR/EULAR предусмотрена пошаговая диагностика и предусмотрена система начисления баллов.

Шаг 1. Наличие критерия включения: учитываются характерные клинические или рентгенологические признаки поражения слюнных, слезных желез, легких, почек, ретроперитонеального пространства, щитовидной железы, твердой мозговой оболочки или лимфоплазмоцитарный инфильтрат неясной этиологии, выявленный в указанных органах.

Шаг 2. Отсутствие специальных критериев исключения.

Шаг 3. Оценка результатов исследования уровня IgG4, данных иммуногистохимии, характеристика увеличенных слезных и больших слюнных желез,

грудной клетки и грудной аорты, поджелудочной железы и билиарного тракта, почек, забрюшинного пространства.

И, наконец, шаг 4 — оценка полученных данных в баллах.

Сумма баллов < 20 указывает на то, что пациент не должен быть классифицирован как имеющий IgG4-C3; и, наоборот, сумма баллов ≥ 20 указывает на то, что пациент должен быть классифицирован как имеющий IgG4-C3.

В табл. 2 и 3 представлены классификационные критерии IgG4-связанного заболевания (ACR/EULAR, 2019).

Таблица 2

Классификационные критерии (ACR/EULAR, 2019) и критерии исключения IgG4-связанного заболевания

| Критерии | Показатели |
|----------------------------|--|
| Клинические исключения | Лихорадка Резистентность к стероидам Лейкопения или тромбоцитопения Периферическая эозинофилия (> 3000 в 1 мм ³) |
| Серологические исключения | PR3 или MPO-ANCA положительные Анти-Ro или -La положительные Экстрагируемые ядерные антитела положительные Криоглобулины Специфические антитела, ассоциированные с другими заболеваниями |
| Радиологические исключения | Быстрое рентгенологическое прогрессирование Массивное поражение костного мозга (такие как болезнь Эрдгейма–Честера) Подозрение на инфекционный или опухолевый процессы |
| Морфологические исключения | Преимущественно гранулематозное воспаление Некротизирующий васкулит Злокачественная инфильтрация Преобладание гистиоцитарной инфильтрации Преобладание нейтрофильной инфильтрации Мультицентрическая болезнь Кастлемана Преобладание некроза Воспалительная псевдоопухоль |

Таблица 3

Классификационные критерии (ACR/EULAR, 2019), критерии включения и оценка в баллах IgG4-связанного заболевания

| Критерии | Характеристика | Баллы |
|-----------------|---|--------------|
| Уровень IgG4 | Нормальный | 0 |
| | Выше нормы, но не выше 2 верхних границ нормы | 3,7 |
| | От 2 до 5 верхних границ нормы | 6,1 |
| | Выше 5 верхних границ нормы | 10,8 |

| Критерии | Характеристика | Баллы |
|--|--|-------|
| Иммуногистохимия | Неинформативная биопсия | 0 |
| | Плотный лимфоплазмоцитарный инфильтрат | 3,7 |
| | Лимфоплазмоцитарная инфильтрация + облитерирующий флебит | 6,1 |
| | Лимфоплазмоцитарная инфильтрация + спиралевидный фиброз | 13,3 |
| Увеличение слезных и больших слюнных желез | Вовлечена одна группа желез | 5,9 |
| | Вовлечены две и более группы желез | 13,8 |
| Грудная клетка и грудная аорта | Перибронховаскулярное и перегородочное утолщение | 3,8 |
| | Паравертебральная подобная бандажу мягкая ткань в грудной клетке | 9,8 |
| Поджелудочная железа и билиарный тракт | Диффузное увеличение поджелудочной железы (утрата дольчатости) | 8,0 |
| | Диффузное увеличение поджелудочной железы с капсулоподобным ободком | 10,5 |
| | Вовлечение поджелудочной железы и билиарного тракта | 18,7 |
| Почка | Гипокомплементемия | 6,8 |
| | Утолщение почечных лоханок и/или паренхимы | 8,1 |
| Забрюшинное пространство | Диффузное утолщение стенки абдоминальной части аорты | 4,1 |
| | Утолщение мягких тканей по окружности или переднелатеральное вокруг инфраренального отдела аорты или подвздошных артерий | 7,8 |

Классификационные критерии IgG4-C3 ACR/EULAR не обязательно требуют биопсии или повышенного уровня IgG4 в сыворотке, но фокусируются на полной картине клинических, серологических, рентгенологических и патологических признаков в диагностическом процессе [27]. Сочетание обнаружения повышенного уровня IgG4 с клиническими проявлениями, результатами визуализации и биопсии органа делает этот биомаркер высокочувствительным показателем для диагностики IgG4-C3. Уровни IgG4 в сыворотке могут быть в пределах нормы на начальной стадии заболевания, у некоторых пациентов могут повышаться постепенно. Следовательно, пациенты с подозрением на IgG4-C3 должны повторно проходить скрининг на уровни IgG4 в сыворотке для окончательного диагноза.

Сегодня выделяют четыре клинических фенотипа IgG4-C3:

- тип 1 — панкреатогепатобилиарное заболевание;
- тип 2 — ретроперитонеальный фиброз и/или аортит;
- тип 3 — поражение головы и шеи;
- тип 4 — классический синдром Микулича с системным поражением.

Основные характерные типы (паттерны) поражений при IgG4-C3 встречаются со следующей частотой: с панкреатогепатобилиарными поражениями около 31 % пациентов, с ретроперитонеальным фиброзом/поражением аорты — 24 %, с поражением в области головы и шеи — 24 %, по типу синдрома Микулича с системными проявлениями — 22 % пациентов [28].

За последние 5 лет мы наблюдали 8 пациентов с IgG4-C3. Среди них было 3 пациента с поражением орбит (тип 3), один пациент с аутоиммунным панкреатитом (тип 1), один пациент с поражением печени и желчных протоков (тип 1), один пациент с поражением средостения и аорты (тип 2) и один пациент с преимущественным поражением лимфатических узлов и слюнных желез (тип 4).

При постановке диагноза IgG4-C3 необходимо провести дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями: бронхиальная астма, заболевания соединительной ткани с поражением грудной клетки, васкулиты с поражением грудной клетки (например, АНЦА-васкулит), саркоидоз, злокачественные опухоли, метастазы опухолей, мультицентрическая болезнь Кастлемана, гистиоцитоз (болезнь Розай–Дорфмана, болезнь Эрдгейма–Честера), инфекции (вирус Эпштейна–Барр, туберкулез, гистоплазмоз), лимфома и перитуморальный инфильтрат, гиперэозинофильный синдром, тубуло-интерстициальный нефрит.

Лечение. До настоящего времени подходы к лечению IgG4-C3 остаются недостаточно разработанными. Не определено место базисных противовоспалительных средств, принципы поддерживающей терапии.

«Золотым стандартом» лечения IgG4-C3 на сегодняшний день по-прежнему остаются глюкокортикостероидные гормоны в средней дозировке. Это терапия первой линии. Большинство специалистов рекомендуют начинать лечение глюкокортикоидами с назначения преднизолона в дозе 0,6 мг/кг массы тела. В зависимости от активности или тяжести заболевания (симптомы, уровни IgG4 в сыворотке и данные визуализации) прием глюкокортикоидов в начальной дозе 30–40 мг преднизолона внутрь может продолжаться от 2 до 4 недель. При развитии клинического улучшения дозу преднизолона снижают за 3–6 месяцев до 5 мг/сут и продолжают прием препарата в дозе 2,5–5 мг/сут на протяжении 3 лет для профилактики обострений.

Существует и альтернативная схема лечения, когда прием преднизолона начинают с дозы 40 мг/сут и продолжают 4 недели. Затем дозу препарата снижают по 5 мг в неделю на протяжении 7 недель до полной отмены.

Отсутствие ответа на соответствующую дозу глюкокортикоидной терапии (преднизолон в дозе 0,6 мг/кг/день в течение 4 недель) считается критерием исключения для постановки диагноза IgG4-C3 [27].

К сожалению, у многих пациентов, получавших стероиды, при их отмене наступает обострение заболевания: в течение первых 6 месяцев — у 32 %, в течение 1 года — у 56 %, в течение 3 лет — у 92 % пациентов [29].

В последние годы все чаще используют анти-B-клеточную терапию ритуксимабом, направленную на истощение B-клеток. Это высокоэффективный метод лечения IgG4-C3, подтверждающий важность B-клеток в патофизиологии заболевания. Кроме активированных B-клеток свой вклад в образование воспалительных масс, состоящих из иммунных клеток и фиброзной ткани, возникающих при IgG4-C3, вносят макрофаги M2, популяция эффекторных CD4+T-клеток памяти с цитотоксической функцией (CD4+ CTL), фибробласты.

Ритуксимаб может применяться в виде монотерапии, он эффективен в случаях стероидорезистентности и не вызывает такое большое число побочных эффектов, как кортикостероидные гормоны [30]. Ритуксимаб — единственный препарат, который можно использовать для индукции ремиссии без комбинации с терапией кортикостероидами [31].

Пациентам, для которых ритуксимаб не доступен, назначают или азатиоприн (2 мг/кг/сут) или микофенолата мофетил (до 2,5 г/сут) — вторая линия терапии. Однако эффект этих препаратов оценен недостаточно.

Для прогнозирования риска обострения заболевания кроме оценки клинических проявлений исследуют уровень ряда лабораторных показателей: уровень сывороточного IgG4 ($> 1,35$ г/л), циркулирующих плазмобластов (> 900 /мл), сывороточного IgE (> 125 МЕ/мл), C3 ($< 0,80$ г/л) и C4 ($< 0,1$ г/л), циркулирующих эозинофилов ($> 0,5$ г/л) [32].

Заключение. IgG4-связанное заболевание — сегодня новая проблема в клинической медицине. Эта проблема касается терапевтов, хирургов, ревматологов, онкологов, стоматологов, окулистов, эндокринологов, нефрологов, врачей других специальностей. Врачам разных специальностей важно помнить о существовании IgG4-связанного заболевания.

Общими характеристиками для различных образований, составляющих заболевание, связанное с IgG4, являются наличие опухолевидных образований в пораженных органах, специфические гистопатологические характеристики, повышенный уровень IgG4 в сыворотке крови, а также хороший ответ на лечение глюкокортикоидами.

Быстрый прогресс как в клинических, так и в фундаментальных исследованиях облегчил диагностику и лечение IgG4-C3. Это доброкачественное воспалительное заболевание не такое редкое, как ожидалось. Вместе с тем IgG4-C3 может серьезно повлиять на качество жизни пациентов или даже может быть опасным для жизни, когда поражает некоторые жизненно важные органы. Диа-

гностику, лечение и последующее наблюдение пациентов с IgG4-C3 следует проводить с междисциплинарным подходом под руководством ревматолога. Рецидивы IgG4-C3 не редкость.

ЛИТЕРАТУРА

1. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details / H. Umehara [et al.] // *Mod. Rheumatol.* 2012. Vol. 22. P. 1–14.
2. Stone, J. H. IgG4-related disease / J. H. Stone, Y. Zen, V. Deshpande // *N. Engl. Med.* 2012. Vol. 366. P. 539–551.
3. Okazaki, K. Current perspectives on autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease / K. Okazaki, K. Uchida // *By Proc. Jpn. Acad. Ser.* 2018. Vol. 94. P. 412–427.
4. Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on Nationwide Survey in 2009 / K. Uchida [et al.] // *Int. J. Rheumatol.* 2012. Vol. 2012. P. 358–371.
5. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis / H. Hamano [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344 (10). P. 732–738.
6. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations / J. H. Stone [et al.] // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64 (10). P. 3061–3067.
7. IgG4-related intracranial disease / S. Goulam-Houssein [et al.] // *Neuroradiol. J.* 2019. Vol. 32 (1). P. 29–35.
8. Novel Advances in the study of IgG4-related disease in the eye and ocular adnexa / X. Zhang [et al.] // *Ophthalmic Res.* 2022. Vol. 65. P. 605–614.
9. Li, Y. Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights / Y. Li, E. Nishihara, K. Kakudo // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011. Vol. 23. P. 102.
10. IgG4-ассоциированные заболевания в эндокринологии / П. О. Румянцев [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* 2020. № 66 (2). С. 24–32.
11. An update on IgG4-related lung disease / A. T. Morales [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* 2019. Vol. 66. P. 18–24.
12. Autoimmune hepatitis and IgG4-related disease / K. Minaga [et al.] // *World. J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25 (19). P. 2308–2314.
13. Khosroshahi, A. A clinical overview of IgG4-related systemic disease / A. Khosroshahi, J. H. Stone // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011. Vol. 23 (1). P. 57–66.
14. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis / T. Saeki [et al.] // *Kidney Int.* 2010. Vol. 78 (10). P. 1016–1023.
15. Clinical and prognostic significance of serum IgG4 in chronic periaortitis. An analysis of 113 patients / F. Maritati [et al.] // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 693.
16. Wick, M. R. Lymphadenopathy associated with IgG4-related disease: diagnosis and differential diagnosis / M. R. Wick, D. P. O'Malley // *Semin. Diagn. Pathol.* 2018. Vol. 35. P. 61–66.
17. IgG4-related skin manifestations in patients with IgG4-related disease / T. Ikeda [et al.] // *Eur. J. Dermatol.* 2013. Vol. 23. P. 241–245.
18. Сокол, Е. В. Диагностическая ценность IgG4 сыворотки крови при IgG4-связанном заболевании: так ли она велика? / Е. В. Сокол, М. В. Черкасова, А. В. Торгашина // *Современная ревматология.* 2019. № 13 (1). С. 52–57.
19. Diagnostic Value of Serum IgG4 for IgG4-Related Disease: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis / M. Hao [et al.] // *Medicine (Baltimore).* 2016. Vol. 95: e3785.

20. *New Clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases* / K. Yamada [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* 2017. Vol. 19 (1). P. 262.
21. *Clinical Characteristics of patients with IgG4-related disease complicated by hypocomplementemia* / Y. Fujita [et al.] // *Front Immunol.* 2022. Vol. 24 (13). P. 828122.
22. *Recognition and management of common, rare, and novel serum protein electrophoresis and immunofixation interferences* / C. R. McCudden [et al.] // *Clin. Biochem.* 2017. Vol. 51. P. 72–79.
23. *Wallace, Z. S. Ophthalmic manifestations of IgG4-related disease: single-center experience and literature review* / Z. S. Wallace, V. Deshpande, J. H. Stone // *Semin. Arthritis Rheum.* 2014. Vol. 43. P. 806–817.
24. *IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients* / Z. S. Wallace [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* 2015. Vol. 67 (9). P. 2466–2475.
25. *Immunoglobulin G4-related disease* / Z. S. Wallace [et al.] // *Clin. Chest. Med.* 2019. P. 583–97.
26. *Diagnosis of endocrine disease IgG4-related thyroid autoimmune disease* / M. Rotondi [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* 2019. Vol. 180 (5). R175–R183.
27. *The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease* / Z. S. Wallace [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* 2020. Vol. 72. P. 7–19.
28. *ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts* / Z. S. Wallace [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78 (3). P. 406–412.
29. *Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis* / T. Kamisawa [et al.] // *Gut.* 2009. Vol. 58. P. 1504–1507.
30. *Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab* / Z. S. Wallace [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* 2016. Vol. 55 (6). P. 1000–1008.
31. *Systematic review of safety and efficacy of rituximab in treating immune-mediated disorders* / C. Kaegi [et al.] // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 1990.
32. *Thoracic manifestations of IgG4-related disease* / R. Muller [et al.] // *Respirology.* 2023. Vol. 28. P. 120–131.

Н. Ф. Сорока, Е. В. Ивашков

БЕССИМПТОМНАЯ ГИПЕРУРИКЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Гиперурикемия является актуальной проблемой современности и по различным оценкам встречается у 9–25 % населения в целом [1]. Гиперурикемия обычно определяется как концентрация мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови выше 420 мкмоль/л (7 мг/дл) [2]. Такой порог концентрации мочевой кислоты в плазме крови выбран не случайно, так как при его превышении риск кристаллизации МК в сыворотке значительно возрастает.