

IGG4 – СВЯЗАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ В СТОМАТОЛОГИИ

Гурбанов Тимур Владимирович

Ассистент

Белорусский государственный медицинский университет

Беларусь, Минск

kaaabkaaab@gmail.com

Людчик Татьяна Борисовна

Кандидат медицинских наук, доцент

Белорусская медицинская академия последипломного образования

Беларусь, Минск

Иммуноглобулины G4 (IgG4), участвуют в инактивации и удалении из организма «чужеродных» антигенов и веществ, так же они реализуют эффекторные механизмы. Повышение концентрации IgG4 свидетельствует не только о развитии инфекционных и аллергических состояний, но и может говорить о наличии IgG4-связанного заболевания (IgG4-C3). IgG4-C3 – название новой нозологической единицы, которая объединяет несколько ранее известных заболеваний. Это системное иммуноопосредованное заболевание, в которое могут вовлекаться слюнные железы, поджелудочная железа, печень, брюшинное пространство, желчевыводящие пути, слезные железы, глазница, легкие, почки, проявляющееся опухолеподобным поражением органов, повышением уровня IgG4 в сыворотке крови и формированием выраженного фиброза и лимфоплазмоцитарного инфильтрата в тканях с высоким содержанием IgG4-позитивных плазматических клеток. Данный обзор включает новейшую информацию из последних отечественных и зарубежных публикаций, касающихся IgG4 - СВ в стоматологии.

Ключевые слова: *IgG4-связанное заболевание; болезнь Микулича; хронический сиалоаденит; болезнь Шегрена.*

IGG4 - RELATED DISEASE IN DENTISTRY

Gurbanov Timur Vladimirovich

Assistant

Belarusian State Medical University

Belarus, Minsk

kaaabkaaab@gmail.com

Lyudchik Tatiana Borisovna

PhD, Associate Professor

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education

Belarus, Minsk

Immunoglobulins G4 (IgG4), are involved in the inactivation and removal of "foreign" antigens and substances from the body, they also implement effector mechanisms. An increase in the concentration of IgG4 indicates not only the development of infectious and allergic conditions but can also indicate the presence of an IgG4-associated disease (IgG4-C3). IgG4-C3 is the name of a new nosological unit that combines several previously known diseases. This is a systemic immune-mediated disease, which can involve the salivary glands, pancreas, liver, retroperitoneal space, biliary tract, lacrimal glands, orbit, lungs, kidneys, manifested by tumor-like organ damage, increased serum IgG4 levels and the formation of pronounced fibrocyrosis and lymphoplasm in tissues with a high content of IgG4-positive plasma cells. This review includes the latest information from the latest domestic and foreign publications related to IgG4 - CO in dentistry.

Key words: *IgG4-related disease; Mikulich's disease; chronic sialoadenitis; Sjogren's disease.*

Введение. Из 100% всех циркулирующих антител, иммуноглобулины G (IgG) составляют 75% от общего количества, а все остальные классы иммуноглобулинов суммарно около 25%. IgG, как правило, являются основными факторами гуморального звена иммунной защиты, противодействующего развитию инфекционного процесса в организме, а наличие специфических иммуноглобулинов класса G, появившиеся у человека в результате перенесенной болезни либо вакцинации, в большинстве случаев свидетельствует о формировании у него иммунитета к соответствующей инфекции [1].

В своем составе иммуноглобулины всех классов имеют легкие цепи и тяжелые цепи. Строение лёгких цепей у них схожее, но строение тяжелых цепей разнится. У IgG существует четыре типа тяжелых цепей и, в зависимости от наличия той или иной из них, они подразделяются на соответствующие подклассы: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 [1].

Относительная концентрация IgG4 в сыворотке крови в норме составляет 4% (0,35–0,51 мг/мл), содержание этого иммуноглобулина в целом выше у мужчин и лиц старшего возраста. Известно, что этот подкласс иммуноглобулинов, наряду с IgE, играет значительную роль в патогенезе атопических процессов (бронхиальная астма, атопическая экзема, буллезный дерматит). Повышение концентрации IgG4 встречается при различных бактериальных, вирусных, паразитарных инфекциях, а также при некоторых аллергических состояниях [1].

Терминология. В 1995 году К. Yoshida впервые рассмотрел IgG4 как возможный патогенетический фактор развития иммунозависимого воспаления, в концепции лимфоплазмоцитарного склерозирующего панкреатита [2].

С того времени номенклатура заболеваний и синдромов, связанных с патологическим накоплением IgG4, продолжает развиваться и уточняться. Исследователи, занимающиеся данной патологией для описания IgG4 - C3 использовали различные термины, но после детального анализа терминологии и заболеваний, обозначенных этими терминами, пришли к выводу, что речь идет

об одном и том же заболевании и выделили новую нозологическую единицу – IgG4-C3 [3]. Это - группа иммуноопосредованных заболеваний, проявляющихся опухолеподобным поражением органов за счет выраженного мультифокального фибросклероза с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией с большим количеством зрелых плазматических клеток IgG4+, сопровождается повышением уровня IgG4 в сыворотке крови [3].

В патологический процесс могут быть вовлечены практически любые органы: слюнные железы, слезные железы, поджелудочная железа, печень и желчевыводящие пути, лимфатические узлы, легкие, почки, крупные сосуды и пр. Встречаются как изолированные очаги, например, при склерозирующем сиалоадените, так и мультиорганные поражения — синхронные или метакронные [4].

Диагностические критерии IgG4-C3. Важно подчеркнуть, что повышенный уровень IgG4 в сыворотке крови не является абсолютно чувствительным и специфичным признаком IgG4-C3. В настоящее время большинство исследователей поддерживают необходимость определения как повышенного количества IgG4-экспрессирующих плазматических клеток, так и увеличенного соотношения IgG4+/IgG+ - позитивных плазматических клеток в инфильтрате пораженного органа в качестве диагностического критерия.

Японскими учеными предложены универсальные диагностические критерии и алгоритм верификации IgG4-C3 [4].

Достоверный (доказательный) диагноз устанавливается при критериях:

- 1) Диффузном или фокальном увеличении пораженного органа(органов), либо его дисфункция;
- 2) Содержание IgG4 в сыворотке крови 135 мг/дл;
- 3) Гистологические признаки значительной инфильтрация лимфоцитами и плазмócитами с фиброзом без нейтрофильной инфильтрации, большое количество IgG4-позитивных клеток в инфильтрате (>10 в поле зрения) и / или соотношение IgG4-/IgG-позитивных клеток в воспалительном инфильтрате *->40%. Так же может обнаруживаться муароформный фиброз ткани и облитерирующий флебит.

Вероятный диагноз устанавливается при положительном первом и втором критерии, при этом результаты гистологических исследований отрицательные, либо, когда проведение гистологического исследования невозможно.

Предполагаемый диагноз устанавливается при положительных первом и третьем критерии, но при нормальном содержании IgG4 в сыворотке крови.

Маловероятный диагноз устанавливается при положительном первом критерии и отрицательными вторым и третьем.

Поражение слюнных желез. Эпидемиология. Клиника. Ранее болезнь (или синдромом) Микулича и опухоль Кюттнера ошибочно считали разновидностью синдрома Шегрена, в связи с похожими клиническими проявлениями. В 2014 году было проведено исследование на 133 пациентах с ясно выраженными клиническими признаками первичного синдрома Шегрена [4]. Повышенный уровень IgG4 в сыворотке крови было обнаружено у 7,5% от

общего количества. Так же у них отмечалась высокая частота выявления клинических признаков IgG4-C3 (аутоиммунный панкреатит, аутоиммунный холангит и интерстициальный нефрит), на фоне более низких показателей антинуклеарных, anti-Ro/SSA и anti-La/SSB аутоантител. Гистология слюнных желез у 2,3% пациентов показала большое количество IgG4-положительных плазматических клеток. Вероятно, у большинства этих пациентов было IgG4-C3.

В последние годы болезнь Микулича отнесена в группу IgG4-C3, в связи выявлением повышение уровня IgG4 в сыворотке при данной патологии. Выявлены четкие клинические, серологические и морфологические различия между болезнью Микулича и синдромом Шегрена. Среди пациентов с синдромом Шегрена преобладают женщины, тогда как с болезнью Микулича — мужчины. При с болезни Микулича у пациентов наблюдается значительный отек слюнных и слёзных желез, однако без клинически значимых «симптомов сухости». При болезни Микулича частота выявления РФ, АНА, анти-SSA, антиSSB значительно ниже, в то время как уровень IgG4 и IgG4+-позитивных плазматических клеток в сыворотке крови повышен [4].

Лечение. В силу того, что IgG4-C3 как самостоятельная нозология появилась недавно, в доступной литературе описаны исследования лишь с небольшими когортами пациентов и отдельные случаи. Оптимальное лечение IgG4-C3 официально не утверждено. Имеется консенсус по лечению IgG4-C3 лекарственными средствами глюкокортикостероидного ряда [3]. Ряд авторов приводят сравнительные исследования эффективности лечения IgG4-C3 с поражением различных органов, различными лекарственными средствами и подходами, где значительный эффект с существенным уменьшением размеров пораженного органа, снижением уровня IgG4 в сыворотке крови и уменьшением фиброзных изменений даёт применение глюкокортикостероидов [5].

Заключение. IgG4-C3 – это актуальная проблема в клинической практике ревматологов, терапевтов, хирургов, стоматологов, окулистов и врачей других специальностей. На примере синдрома Шегрена, болезни Микулича, рецидивирующего склерозирующего сиалоаденита мы видим, что «старые» заболевания в стоматологии нуждаются в пересмотре классификации, диагностических критериев и подходов к лечению, поскольку многие из этих заболеваний проявляются формированием опухолевидных образований слюнных желез, вызывающих подозрение на злокачественные новообразования с последующим оперативным вмешательством, в то время как псевдоопухоли, связанные с IgG4-зависимым фиброзом, достаточно успешно поддаются терапии глюкокортикостероидами.

Список литературы:

1. Офицеров, В. И. Подклассы иммуноглобулина G: возможности использования в диагностической практике / В. И. Офицеров. – Кольцово : Вектор-Бест, 2005. – 35 с.

2. Yoshida, K. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis / K. Yoshida, F. Toki, T. Takeuchi // *Dig. Dis. and Sci.* – 1995. – Vol. 40, № 7. – P. 1561-1568

3. Khosroshahi, A. A clinical overview of IgG4-related systemic disease / A. Khosroshahi, J. H. Stone // *Curr. Opin. in Rheumatol.* – 2015. – Vol. 43, № 1. – P. 57-66.

4. Mavragani, C.P. Elevated IgG4 serum levels among primary Sjögren's syndrome patients: do they unmask underlying IgG4-related disease? / C. P. Mavragani, G. E. Fragoulis, D. Rontogianni et al. // *Arthritis Care. Res. (Hoboken)*. – 2014. – Vol. 66. – P. 773.

5. Tomiyama, T. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis / T. Tomiyama [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 46. – P. 696–704.