

Заметки и наблюдения из практики

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Борисов А.Г.^{1,2}, Щукина А.А.¹, Потехин Н.П.^{1,2}

СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ IGG4-АССОЦИИРОВАННОЙ БОЛЕЗНИ

¹ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, 105094, Москва, Россия

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, Москва, Россия

В статье представлены общие данные об IgG4-ассоциированной болезни, приведены ее классификационные и универсальные диагностические критерии. Акцентируется внимание на возможность мультиорганного поражения, затрудняющего диагностику и лечение. Описан клинический случай IgG4-ассоциированного заболевания с поражением забрюшинного пространства (ретроперитонеальный фиброз), легких (двусторонняя интерстициальная пневмония, диффузный и очаговый пневмофиброз), кишечника (хронический колит) у мужчины средних лет. Последовательное назначение глюкокортикоидов, моноклональных антител позволило достичь ремиссии, однако развитие рецидива заболевания потребовало возобновления терапии гормонами в редуцированной дозе с положительным эффектом.

Ключевые слова: IgG4; IgG4-ассоциированная болезнь; ретроперитонеальный фиброз; интерстициальная пневмония.

Для цитирования: Борисов А.Г., Щукина А.А., Потехин Н.П. Системные проявления IgG4-ассоциированной болезни. *Клиническая медицина*. 2022;100(4–5):221–225.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-221-225>

Для корреспонденции: Борисов Алексей Геннадьевич — e-mail: gvkg-nephro@rambler.ru

Borisov A.G.^{1,2}, Shchukina A.A.¹, Potekhin N.P.^{1,2}

SYSTEMIC MANIFESTATIONS OF IGG4-ASSOCIATED DISEASE

¹Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko of the Ministry of Defense of Russia, 105094, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russia

The article presents general data on IgG4-associated disease, as well as its classification and universal diagnostic criteria. Attention is focused on the possibility of multi-organ lesions, which complicates diagnosis and treatment. A clinical case of an IgG4-associated disease involving the retroperitoneal space (retroperitoneal fibrosis), lungs (bilateral interstitial pneumonia, diffuse and focal fibroid lung), intestines (chronic colitis) in a middle-aged man is described. Sequential administration of glucocorticoids and monoclonal antibodies made it possible to bring a patient into remission, however, the recurrence of the disease required the resumption of hormone therapy at a reduced dose with a positive effect.

Key words: IgG4; IgG4-associated disease; retroperitoneal fibrosis; interstitial pneumonia.

For citation: Borisov A.G., Shchukina A.A., Potekhin N.P. Systemic manifestations of IgG4-associated disease. *Klinicheskaya medicina*. 2022;100(4–5):221–225. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-4-5-221-225>

For correspondence: Alexey G. Borisov — e-mail: gvkg-nephro@rambler.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 28.03.2022

В последние годы появляется все больше публикаций об IgG4-ассоциированной болезни (IgG4-АБ), которая проявляется поражением практически любых органов и систем. При данной патологии в тканях выявляются муароподобный фиброз, облитерирующий флебит, лимфоплазмоцитарная инфильтрация с преобладанием IgG4-позитивных клеток, в сыворотке крови часто выявляется повышение IgG, IgG4 [1]. Без своевременного адекватного лечения происходит развитие прогрессирующего фиброза тканей с выраженными органными нарушениями.

IgG4-АБ была выделена в самостоятельную нозологическую единицу в 2003 г. Т. Kamisawa и соавт., кото-

рые, проанализировав клиническую картину пациентов с аутоиммунным панкреатитом, у части из них выявили признаки системной патологии со схожими гистопатологическими изменениями в различных органах [2].

Диагностика IgG4-АБ в клинической практике представляет определенные трудности, которые обусловлены малой информированностью врачей о данной патологии, неспецифической картиной заболевания и в большинстве случаев поражением нескольких органов и систем, что требует проведения дифференциального диагноза с синдромосходными заболеваниями. Ниже приводим описание клинического случая IgG4-

АБ и диагностических трудностей, возникающих при ее верификации.

Пациент Л., 51 год, в конце февраля 2019 г. на фоне полного благополучия отметил появление болей в нижних отделах живота с распространением на весь живот, через 2 дня боли самостоятельно прошли, но присоединилась лихорадка в вечернее время до 38,0–39,0 °С. В лечебном учреждении по месту жительства при колоноскопии выявлен гиперплазированный циркулярный участок толстой кишки, морфологически картина слабоактивного колита. По данным компьютерной томографии (КТ) — циркулярное утолщение стенки сигмовидной кишки до 13,0 мм на протяжении 11,0 см с активным накоплением контрастного вещества. Кроме того, было обнаружено уплотнение забрюшинной клетчатки слева; наличие фиброзных тяжей в базальных отделах легких, в верхушке правого легкого участок фиброза. Несмотря на проводимую терапию, включающую противовоспалительные и антибактериальные препараты, лихорадка сохранялась, в периферической крови выявлялся умеренный лейкоцитоз, нормохромная анемия. Дифференциальный диагноз проводился между болезнью Крона и опухолью сигмовидной кишки. Для дальнейшего обследования 13.05.2019 переведен в гастроэнтерологическое отделение ГВКГ им. Н.Н. Бурденко.

При поступлении состояние средней тяжести, субфебрилитет с эпизодами повышения температуры тела до 38–38,5 °С, анемия (гемоглобин в пределах 73–120 г/л). При пересмотре гистологических препаратов данных за опухоль сигмовидной кишки и болезнь Крона не получено (морфология неизменной слизистой толстой кишки соответствовала картине хронического активного колита: в строме слабо выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация с примесью нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов). 20.05.2019 при КТ выявлен уретерогидронефроз слева на фоне фиброзных изменений забрюшинной клетчатки с вовлечением мочеточника и сигмовидной кишки; в легких по сравнению с предыдущим исследованием отмечено появление утолщения междолькового интерстиция с вуалевидными участками уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла», преимущественно в периферических отделах; в S₂ и S₆ справа более плотные очаговые уплотнения до 4 и 6 мм, в S₅ с обеих сторон фиброзные изменения, в S₁₀ слева дисковидный ателектаз. 27.05.2019 по поводу гидронефроза слева установлен внутренний мочеточниковый катетер-стент, 11.06.2019 выполнена пункционная нефростомия левой почки.

В целях исключения новообразования 6.06.2019 выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ/КТ) с 18F-ФДГ: преимущественно в верхних долях легких множественные очаговые уплотнения размером 5–7 мм с низким накоплением (2,1 suv), в корне правого легкого фокус гиперметаболизма (4,1 suv), в селезенке — очаг гиперметаболизма (5,9 suv). Для морфологической верификации очагов гиперметаболизма 29.07.2019 выполнена краевая резекция правого легкого, биопсия лимфоузлов корня правого легкого. При гистологическом исследова-

нии ткани легкого картина интерстициального воспаления, инфильтрация представлена лимфоцитами, плазмочитами и нейтрофилами, имеются очаги фиброза.

К середине июля 2019 г. у пациента было отмечено нарастание явлений ретроперитонеального фиброза (РПФ) с вовлечением правого мочеточника и формированием правостороннего гидронефроза, что потребовало установки внутреннего мочеточникового катетера-стента и справа. К тому времени в сыворотке крови регистрировалось повышение IgG — 15,7–16,3 г/л, значимое повышение IgE — 722 МЕ/мл и СРБ — 68–210 мг/л. Прогрессирование РПФ, динамика изменений в легких, отсутствие данных за онкологический процесс и системные заболевания позволили заподозрить IgG4-АБ. Было выполнено исследование в крови IgG4 — 2,55 г/л (норма — 0,1–1,35). Препараты удаленной части легкого консультированы в ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России заведующим патологоанатомическим отделением канд. мед. наук С.В. Лищуком. В готовых гистологических препаратах №7285/19 (1 стеклопрепарат) подплевральный фрагмент ткани легкого с очаговым нарушением структуры за счет фиброза без признаков муарового (сториформного), с деформацией альвеол, пролиферацией альвеолярного эпителия без признаков атипии, диффузной умеренной инфильтрацией лимфоцитами с примесью плазматических клеток, эозинофилов и значительной примесью сегментоядерных лейкоцитов, местами со скоплениями их в просвете деформированных альвеол. Признаков васкулита, флебита не обнаружено. При иммуногистохимическом исследовании материала с парафинового блока №7285/19 окрашивание с антителами к IgG (polyclone); IgG4 (MRQ-44); CD138/syndecan-1 (B-A38) подтверждает значительную примесь в инфильтрате CD138+ плазматических клеток, около 80 % из которых IgG+ и только единичные IgG4+ плазматические клетки с соотношением CD138+/IgG4 менее 10%. Заключение: в пределах исследованного биоптата морфологических данных для подтверждения IgG4-связанного заболевания недостаточно, однако описанные изменения не позволяют полностью исключить это заболевание. Признаков гранулематозного воспаления, васкулита, а также злокачественного опухолевого роста в пределах исследованного материала не обнаружено.

На основании вышеизложенного предположение о наличии у пациента IgG4-АБ подтвердилось. Сформулирован окончательный диагноз: «IgG4-ассоциированное заболевание с поражением забрюшинного пространства (ретроперитонеальный фиброз), легких (двусторонняя интерстициальная пневмония, диффузный и очаговый пневмофиброз), кишечника (хронический колит)». Осложнения заболевания: «Стриктуры обоих мочеточников, двусторонний гидронефроз. Вторичный пиелонефрит».

С августа 2019 г. начата терапия преднизолоном 30 мг/сут внутрь, 28.08.2019 выполнено удаление обоих мочеточниковых катетеров, полное восстановление естественного пассажа мочи после закрытия нефростомы слева 19.11.2019. На фоне терапии кортикостероидами с февраля 2020 г. стойкое отсутствие лихорадки, умень-

шение размеров очагов в легких по данным КТ. Однако повышение уровня СРБ, IgE, гамма-фракции белка в крови свидетельствовали о сохранении «лабораторной» активности заболевания. Одновременно проявились осложнения стероидной терапии (синдром Иценко–Кушинга, стероидный сахарный диабет), что обусловило необходимость снижения дозы преднизолона. Было решено добавить к терапии введение моноклональных антител CD20 (ритуксимаб). 19.02.2020 и 04.03.2020 с интервалом в 2 нед. суммарно введено 2000 мг ритуксимаба. В июле 2020 г. отмечена положительная динамика процесса в легких по данным КТ: «свежих» очаговых и инфильтративных изменений в легких не выявлено; в верхушках обоих легких сохраняются участки пневмосклероза, выявляемые ранее очаги в $S_{1,2,3,9}$ левого легкого и $S_{3,5}$ правого уменьшились на 2–5 мм. При контрольной колоноскопии выявлявшееся ранее циркулярное утолщение слизистой толстой кишки не определялось. В крови нормализовался уровень IgG4 — 0,53 г/л. В рамках консолидирующей терапии 04.08.2020 и 25.08.2020 суммарно введено 2000 мг ритуксимаба.

В начале декабря 2020 г. перенес новую коронавирусную инфекцию с поражением легких до 10% по данным КТ. Проходил лечение с последующим выздоровлением. Основываясь на лабораторных маркерах, данных КТ органов грудной клетки и забрюшинного пространства от 26.12.2020, установлена ремиссия IgG4-АБ, преднизолон был полностью отменен.

В начале февраля 2021 г. перенес острый правосторонний эпидидимит, проявлявшийся подъемом температуры тела до 39,0 °С, болями в правой половине мошонки, ее отеком и увеличением в размерах придатка правого яичка. На фоне антибактериальной терапии (цефтриаксон, лефлоракт, метрогил) наступило выздоровление, однако через 2 нед. вновь появилась лихорадка с ознобом до 39,5 °С. По данным КТ вновь выявлено циркулярное утолщение стенки сигмовидной кишки с регионарной лимфоаденопатией. Проведен короткий курс лечения дексаметазоном (16,0 мг/сут в течение 8 дней), на фоне чего самочувствие больного улучшилось, эпизодически отмечался субфебрилитет в вечернее время до 37,6 °С.

При контрольном КТ от 14.04.2021 вновь выявлена отрицательная динамика по сравнению с исследованием от декабря 2020 г. и марта 2021 г. в виде появления новых инфильтративных очагов в $S_{1,2}$ левого легкого диаметром 8 мм, в S_2 правого легкого диаметром 3 мм, увеличения старых очагов в S_6 справа с 4 до 9 мм и в S_{10} слева с 10 × 5 мм до 14 × 8 мм. При анализе данных КТ легких от 2019 г. «свежие» очаги возникли на месте ранее имевшихся и разрешившихся на фоне терапии ритуксимабом, а также регистрируется появление новых очагов. Для исключения специфического процесса в легких (туберкулеза) больному выполнен квантифероновый тест, результат отрицательный от 23.04.2021.

На основании изложенного диагностирован рецидив IgG4-АБ, что потребовало возобновления глюкокортикоидной терапии в редуцированной дозе 20 мг/сут с отчетливым положительным клинико-рентгенологическим

эффектом. Наблюдение за пациентом продолжается. От момента появления первых симптомов заболевания до окончательной постановки диагноза и начала патогенетической терапии в общей сложности прошло 5 мес., за время которых в процесс последовательно вовлекались толстая кишка, забрюшинная клетчатка, легкие. Развитие инфекции мочевых путей на фоне двустороннего гидронефроза и необходимость дренирования почечных лоханок затрудняло процесс диагностики. Не вносило окончательной ясности и ПЭТ/КТ-исследование, так как при нем выявлялись очаги патологической фиксации РФП в легких. Диагноз был окончательно сформулирован на основании морфологического (иммуногистохимического) исследования препарата легкого и лимфоузла, повышения сывороточного IgG, системности патологических проявлений, исключения синдромосходных заболеваний и эффекта от иммуносупрессивной терапии, включая биологическую терапию (ритуксимаб).

Обсуждение

После описания в 2003 г. Т. Kamisawa и соавт. IgG4-АБ интерес к данной проблеме со стороны клиницистов не ослабевает. К сегодняшнему дню отмечается значительный рост числа исследований по данной проблематике в мире, в РФ публикуются лишь единичные клинические наблюдения. Например, в нашей клинике за последние 3 года диагностированы 4 случая IgG4-АБ с вовлечением органов мочевыводящей системы. В 2011 г. была создана первая международная номенклатура заболевания, приняты ее универсальные диагностические критерии (табл. 1).

При невозможности применения указанных диагностических критериев рекомендовалось установление диагноза IgG4-АБ с использованием диагностических критериев, разработанных для конкретной органной локализации. Отдельно оговаривалась необходимость исключать злокачественные новообразования, солидные опухоли, синдром Шегрена, первичный склерозирующий холангит, болезнь Кастлемана, вторичный ретроперитонеальный фиброз, гранулематоз с полиангиитом, саркоидоз, эозинофильный гранулематоз.

Таблица 1

Универсальные диагностические критерии IgG4-АБ [3]

1. Клинические данные	Очаговая или диффузная опухолеподобная инфильтрация одного или нескольких органов
2. Гематологические данные	Сывороточная концентрация IgG4 $\geq$ 135 мг/дл
3. Гистопатологические данные	1. Преимущественно лимфоплазматитарная инфильтрация и фиброз. 2. Инфильтрация IgG4+ плазматическими клетками: отношение IgG4+/IgG > 40%, более 10 IgG4+ плазматических клеток в поле зрения при большом увеличении
Диагноз	1 + 2 + 3 — достоверный; 1 + 3 — вероятный; 1 + 2 — предполагаемый

По мере накопления данных в 2019 г. были выпущены совместные обновленные классификационные критерии Европейской антиревматической лиги (EULAR)

и Американской коллегии ревматологов (ACR) (табл. 2), разработанные на основе массива более чем 1000 пациентов с IgG4-АБ.

Таблица 2

Классификационные критерии IgG4-АБ EULAR/ACR 2019 г. [4]

Шаг 1	Критерии включения: характерные клинические или рентгенологические признаки поражения слюнных, слезных желез, легких, почек, ретроперитонеального пространства, щитовидной железы, твердой мозговой оболочки или лимфоцитарный инфильтрат неясной этиологии, выявленный в указанных органах	
Шаг 2	Критерии исключения: Клинические: лихорадка, отсутствие эффекта от приема глюкокортикоидов. Лабораторные: лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия, ANCA, анти-Ro/La, анти-Sm, антитела к двуспиральной ДНК, RNP и др. специфические антитела, криоглобулины. Рентгенологические: признаки инфекционного или онкологического процесса, включающие формирование полостей, некроза, признаков экзофитного роста и т.д., спленомегалия. Морфологические: малигнизация, воспалительные миофибропластические опухоли, некротизирующий васкулит, гранулематозное воспаление, макрофагально-гистиоцитарная инфильтрация. Наличие доказанной патологии: множественная болезнь Кастлемана, воспалительные заболевания кишечника (при доказанном вовлечении панкреатобилиарного тракта), тиреоидит Хашимото (в том случае, если является единственным проявлением)	
Шаг 3	Световая микроскопия	
	Неинформативная биопсия	0
	Плотный лимфоцитарный инфильтрат	+ 4
	Плотный лимфоцитарный инфильтрат и облитерирующий флебит	+ 6
	Плотный лимфоцитарный инфильтрат и сториформный фиброз +/- облитерирующий флебит	+ 13
	Иммуногистохимия	
	IgG4+/IgG 0–40 % и 0–9 IgG4+ клеток в п./зр. при большом увеличении	0
	IgG4+/IgG ≥ 41 % и 0–9 IgG4+ клеток в п./зр. или IgG4+/IgG 0–40 % и ≥ 10 IgG4+ клеток в п./зр.	+ 7
	IgG4+/IgG 41–70 % и ≥ 10 IgG4+ клеток в п./зр. или IgG4+/IgG ≥ 1 % и 10–50 IgG4+ клеток в п./зр.	+ 14
	IgG4+/IgG ≥ 71 % и > 51 IgG4+ клеток в п./зр.	+ 16
	Концентрация IgG4 в сыворотке крови	
	Исследование не выполнялось или концентрация в норме	0
	Более нормы, но менее 2 норм	+ 4
	2–5 нормы	+ 6
	Более 5 норм	+ 11
	Двустороннее поражение слезных, околоушных, подъязычных, поднижнечелюстных желез	
	Железы не вовлечены	0
	Поражение одной пары желез	+ 6
	Поражение 2 и более пар желез	+ 14
	Грудная клетка	
	Не выполнялось или отсутствуют нижеперечисленные изменения	0
	Перибронховаскулярные и септальные утолщения	+ 4
	Паравертебральные линейные мягкотканые образования в грудной клетке	+ 10
	Поджелудочная железа и желчные пути	
	Не выполнялось или отсутствуют нижеперечисленные изменения	0
	Диффузное увеличение поджелудочной железы	+ 8
	Диффузное увеличение поджелудочной железы и купулообразное утолщение (ободок) со снижением экзогенности	+ 11
	Описанные выше изменения железы с вовлечением биллиарного тракта	+ 19
	Почки	
	Не выполнялось или отсутствуют нижеперечисленные изменения	0
	Снижение комплемента в сыворотке крови	+ 6
	Утолщение почечной лоханки или наличие мягкотканного образования	+ 8
	Гипоэхогенные очаги в корковом слое обеих почек	+ 10
	Ретроперитонеальное пространство	
	Не выполнялось или отсутствуют нижеперечисленные изменения	0
	Диффузное утолщение стенки абдоминальной аорты	+ 4
	Периферические или переднебоковые мягкотканые образования вокруг инфраренального отдела аорты или подвздошных артерий	+ 8
Шаг 4	Диагноз соответствует классификационным критериям IgG4-АБ при наличии критериев включения, критериев исключения и общей суммы баллов ≥ 20	

Примечание: п./зр. — поле зрения.

Заключение

Представленный клинический случай подтверждает необходимость тщательного и всестороннего обследования пациентов с предполагаемой IgG4-АБ, так как этот диагноз является диагнозом «исключения». Вместе с тем практические врачи должны быть информированы о данной патологии, об особенностях ее течения, диагностических критериях и подходах к лечению, что позволит своевременно заподозрить заболевание у конкретного больного и провести необходимый диагностический поиск. Сопоставление клинических проявлений заболевания, имевших место в вышеописанном наблюдении, и классификационных критериев IgG4-АБ, приведенных в табл. 2, заставляет с осторожностью относиться к некоторым из этих критериев, в частности к лихорадке, так как последняя может быть проявлением инфекционных осложнений в структурно-измененных при IgG4-АБ органах. Это в полной мере относится и к показателям периферической крови.

Важнейшим аспектом постановки диагноза IgG4-АБ является выполнение иммуногистохимического исследования биоптата патологически измененных тканей с использованием специфических антител (IgG, IgG4), что может быть осуществлено в специализированных лабораториях.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Deshpande V., Zen Y., Chan J.K. et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod. Pathol.* 2012;25(9):1181–1192.
2. Kamisawa T., Funata N., Hayashi Y. et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related disease. *J. Gastroenterol* 2003;38(10):982–4.
3. Umebara H., Okazaki K., Masaki Y. et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod. Rheumatol.* 2012;22(1):21–30.
4. Wallace Z.S., Naden R.P., Chari S. et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism. Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(1):7–19.

Поступила 28.03.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Борисов Алексей Геннадьевич (Borisov Alexey G.) — канд. мед. наук, заведующий нефрологическим отделением ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, доцент кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии РМАНПО

Щукина Анна Александровна (Shchukina Anna A.) — врач нефрологического отделения ГВКГ им. Н.Н. Бурденко

Потехин Николай Павлович (Potekhin Nikolay P.) — д-р мед. наук, профессор, заместитель начальника ГВКГ им. Н.Н. Бурденко по клинико-экспертной работе, профессор кафедры медицинской экспертизы РМАНПО