

Общие представления об IgG4-ассоциированной болезни

А. О. Бугеверов

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России

Бугеверов Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ФГПОВ, ведущий научный сотрудник НИО «Инновационная терапия» ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова».

Контактная информация: bcl72@yandex.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Цель обзора. Проанализировать современные данные о новой нозологической форме с мультиорганным поражением — IgG4-ассоциированной болезни (IgG4-АБ). Цель определяется тем, что ранее этим термином обозначали множество заболеваний различных органов и систем, которые в настоящее время рассматривают в рамках единого патологического процесса.

Основные положения. Совсем недавно IgG4-АБ выделена как самостоятельная нозологическая форма с неизвестной пока этиологией и мультиорганным синхронным или метакронным вовлечением различных органов и тканей в специфический воспалительный процесс, характеризующийся выраженной инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками и прогрессирующим фиброзом. В настоящее время мы имеем возможность диагностировать данное заболевание путем применения современных знаний, критериев диагностики и диагностических алгоритмов, представленных в данном обзоре. Болезнь Микулича, семейный мультифокальный фибросклероз, лимфоплазматический склерозирующий панкреатит, аутоиммунный панкреатит — нозологические формы одного заболевания, о котором еще десятилетие тому назад мы не имели ясного представления. Данный обзор продолжает серию публикаций авторов, посвященных IgG4-АБ. Следующие за настоящей публикацией работы будут посвящены частной патологии — IgG4-ассоциированным поражениям поджелудочной железы, желчевыводящих путей и других органов.

Выводы. Этиопатогенез IgG4-АБ остается загадкой, однако данные, полученные при его изучении, позволяют считать его уникальным. Критерии диагностики IgG4-АБ варьируют в разных регионах мира, но постоянно совершенствуются, что дает возможность в большинстве случаев установить достоверный диагноз IgG4-АБ.

Ключевые слова: болезнь Микулича, IgG4-ассоциированная болезнь, семейный мультифокальный фибросклероз, лимфоплазматический склерозирующий панкреатит, аутоиммунный панкреатит.

IgG4-associated disease: the general concept

A. O. Buyeverov

The aim of review. To analyze up-to-date data on new nosological entity with multiorgan involvement — IgG4-associated disease (IgG4-AD). The aim was determined by the fact, that earlier this term was attributed to the set of diseases of various organs and systems which is encompassed within uniform pathological process.

Key points. Recently IgG4-AD was defined as independent disease entity with yet unknown etiology and synchronous multiorgan or metachronous involvement of various organs and tissues in the specific inflammatory process described by intensive infiltration by IgG4-positive plasma cells and progressing fibrosis. Now we have an option to diagnose this disease by application of modern knowledge, diagnostic criteria and diagnostic algorithms, presented in the this review. Mikulicz's disease, family multifocal fibrosclerosis, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, autoimmune pancreatitis — are different forms of single disease, on which we had no clear perception a decade ago. The present review continues a series

of publications of authors devoted to IgG4-AD. Publications following the present article will be devoted to specific diseases: to IgG4-associated lesions of the pancreas, biliary tracts and organs.

Conclusions. Etiopathogenesis of IgG4-AD still remains to be a riddle, however the obtained data, allow to consider it uniqueness. Diagnostic criteria of IgG4-AD vary in different regions of the world, but they are constantly improved, that enables to establish in the majority of cases correct diagnosis of IgG4-AD.

Key words: Mikulicz's disease, IgG4-associated disease, family multifocal fibrosclerosis, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, autoimmune pancreatitis

Введение

Еще не прошло и 10 лет с того момента, когда *IgG4-ассоциированная болезнь* (IgG4-АБ) была выделена как самостоятельная нозологическая форма с неизвестной пока этиологией и вовлечением большого количества органов и тканей в специфический воспалительный процесс, характеризующийся выраженной инфильтрацией IgG4-позитивными клетками и прогрессирующим фиброзом [10, 19, 24, 30, 37, 42, 44]. К настоящему времени описаны IgG4-ассоциированные поражения *поджелудочной железы* (ПЖ) [12, 27, 32], желчевыводящих путей [23, 27] и желчного пузыря [18, 36], других органов желудочно-кишечного тракта, а также забрюшинного пространства, экзокринных желез, легких, почек и т. д. [27].

До того момента, когда IgG4-АБ была идентифицирована в качестве отдельного заболевания, во многих опубликованных к тому времени работах были описаны лишь отдельные случаи или небольшие серии наблюдений с изолированным вовлечением в патологический процесс того или иного органа, в большей части которых процесс рассматривали как *аутоиммунный панкреатит* (АИП) с внепанкреатическими изменениями [1, 4, 5]. В последнее время, ориентируясь на увеличивающееся число свидетельств мультиорганного поражения и формирование представлений об этой самостоятельной нозологической форме, в имеющихся публикациях описывают сочетанное синхронное или метасинхронное вовлечение в патологический процесс множества органов-мишеней

[7, 10, 13, 19, 30, 32, 33], случаи же с изолированным поражением встречаются все реже [18, 36].

Более чем вековой период формирования представлений об IgG4-АБ, начиная с первых наблюдений J. Mikulicz [22] и H. Küttner [17] в конце XIX века и заканчивая систематизирующими современные знания объемными публикациями [30], свидетельствует о долгой и очень интересной истории изучения этого заболевания [3]. Среди множества публикаций, вышедших до того, как был сформирован взгляд на проблему IgG4-АБ, следует отметить знаковую работу D.E. Comings и соавт. [9], впервые описавших случай семейного мультифокального фибросклероза с развитием очагов ретроперитонеального и медиастинального фиброза, склерозирующего холангита, тиреоидита Риделя и псевдоопухоли глазницы (без вовлечения в процесс ПЖ), который ретроспективно может быть расценен как вариант IgG4-АБ.

Эпохальное открытие в истории изучения IgG4-АБ принадлежит H. Hamano и соавт. [12], впервые выявившим увеличение концентраций IgG4 в сыворотке крови у пациентов с АИП. Это открытие вызвало живой интерес исследователей во всем мире, что проявилось в увеличении числа публикаций с описанием вновь выявляемых случаев АИП, ассоциированного с повышенным уровнем IgG4 в сыворотке крови, большая часть из которых принадлежала перу японских ученых [2]. Систематизация быстро накапливаемых данных, особенно с учетом широкомасштабного проведения иммуногистохимических исследо-

ваний, способствовала формированию четких представлений о гистологической картине АИП, или, как его ранее называли, *лимфоплазмоцитарного склерозирующего панкреатита* (LPSP). В общих чертах она характеризовалась перидуктальной воспалительной инфильтрацией преимущественно CD4-позитивными Т-лимфоцитами, IgG4-позитивными плазмócитами, сториоформным фиброзом («муаровым», «вихревидным», формирующим специфический рисунок, напоминающий «циновку», с разнонаправленным расположением фиброзных пучков), атрофией ацинарной ткани, часто приводящей к стенозу протока ПЖ (ППЖ) [3, 27].

Исследования последнего десятилетия, существенно дополнив знания о «мультифокальном идиопатическом фибросклерозе» 1960-х годов, привели к формированию представлений о новом системном заболевании — IgG4-АБ [3].

Общие представления об IgG4-АБ

IgG4-АБ характеризуется диффузным или локальным (очаговым, нодулярным) поражением разных органов [8, 9, 13, 17, 22, 31, 34, 39, 40, 45], возникающим синхронно (одномоментно) или метасинхронно (последовательно с разными временными интервалами) [5, 30]. Патологический процесс обусловлен выраженной инфильтрацией лимфоцитами и плазмócитами с последующим развитием фиброза [41].

Этиология этого заболевания до сих неизвестна, но в настоящее время проводят исследования

по изучению некоторых элементов патогенеза с детализацией аномальных иммунологических реакций. Болеют преимущественно мужчины среднего или пожилого возраста. Клиническая картина варьирует в широких пределах в зависимости от комбинации пораженных органов-мишеней и выраженности процесса. В большей части известных случаев отмечен положительный ответ на терапию *кортикостероидами* (КС) [10, 19, 24, 29, 37]. Однако долгосрочный прогноз окончательно не определен ввиду относительно небольшого числа наблюдений, чрезвычайного разнообразия клинических форм и вариабельности подходов к использованию КС (дозы, сроки). Фактором, ограничивающим возможности определения прогноза, можно считать также частое развитие осложнений: механической желтухи (*IgG4-склерозирующий холангит* — *IgG4-CX* — и/или очаговая форма АИП I типа с локализацией очага воспаления в головке ПЖ), гидронефроза вследствие прогрессирующего ретроперитонеального фиброза со сдавлением мочеточников, расстройств дыхания из-за вовлечения легких в воспалительно-фиброзирующий процесс и т. д. [10, 12, 14, 15, 19, 28, 37, 39, 40, 44].

Номенклатура IgG4-АБ

Первая попытка создать номенклатуру «IgG4-ассоциированной склерозирующей болезни» на модели АИП с внепанкреатическими изменениями базировалась главным образом на развитии воспалительно-фиброзирующего процесса различной локализации, характеризующегося объемным увеличением вовлеченных в процесс тканей, целых органов или их частей, который нередко имитировал опухолевый процесс [24]. Номенклатуры «IgG4+SIPS» (системный IgG4-ассоциированный плазмочитарный синдром) и «IgG4+MOLPS» (IgG4-позитивный мультиорганный

лимфопрлиферативный синдром) основывались преимущественно на лимфоплазмочитарной инфильтрации в органах-мишенях с акцентом на быструю динамику процесса — увеличение органа в размерах — без оценки фиброза [19, 44].

Причины неоднозначного подхода к созданию номенклатуры болезни понятны: когда речь идет о поражении ПЖ [24], протекающем без типичной картины хронического панкреатита (боль и диспепсия), процесс нередко длится до момента установления диагноза весьма долго, так что фиброз как следствие длительной воспалительной инфильтрации успевает сформироваться, в том числе в удаленных от ПЖ органах-мишенях. Когда процесс локализуется в более доступных для исследования органах (глазница, слюнные железы, лимфатические узлы, кожа), в большем числе случаев отмечаются раннее обращение больных к врачу и яркая лимфоплазмочитарная инфильтрация с минимально выраженными фиброзными изменениями.

Другим объяснением подобного несоответствия может служить вариабельность фиброзных изменений в зависимости от органа-мишени. Несмотря на то что инфильтрация IgG4-позитивными клетками и повышение уровня IgG4 в сыворотке крови — характерные признаки IgG4-АБ любой локализации, выраженность фиброзного процесса варьирует в различных органах [30]. Эти наблюдения весьма напоминают мультифокальный идиопатический фибросклероз [9]. Так, сториоформный фиброз и облитерирующий флебит наиболее характерны для повреждений ПЖ и билиарного тракта, т. е. для АИП, более того, степень повреждения также варьирует у разных пациентов. Грубый фиброз, наоборот, очень редко развивается в слезных или слюнных железах, а также в лимфатических узлах.

У большинства пациентов с IgG4-АБ выявляют мультиор-

ганные поражения, протекающие синхронно или метасинхронно, преимущественно у 10–20% пациентов наблюдается только одна первичная локализация патологического процесса без вовлечения других органов. Этот факт до сих пор остается предметом изучения, так как непонятен патогенетический механизм, в одном случае обеспечивающий системность поражения, а в другом — нет.

В 2012 г. на Международном симпозиуме по IgG4-АБ впервые была предложена номенклатура поражений отдельных органов (табл. 1), в которой словосочетание «IgG4-ассоциированный» в качестве модификатора, за исключением поражения ПЖ [37], поскольку термин АИП I типа уже закрепился в научной литературе. В качестве альтернативы этот подтип АИП можно называть «IgG4-ассоциированный панкреатит». Из поражений билиарного тракта в этой номенклатуре отдельно выделено поражение желчного пузыря и желчевыводящих путей, в последнем случае рекомендовано использовать термин «склерозирующий» для акцентирования различий IgG4-CX и *первичного склерозирующего холангита* (ПСХ).

Морфология IgG4-АБ (критерии Международного консенсуса патологоанатомов для диагностики IgG4-АБ)

Для стандартизации верификации IgG4-АБ по гистологическим данным приняты международные гистологические критерии (табл. 2) [10], включающие 3 главных гистопатологических признака и дополнительные (малые) гистопатологические особенности. При иммуногистохимическом исследовании выявляют вариабельную инфильтрацию IgG4-позитивными плазматическими клетками, число которых варьирует в зависимости от вовлеченного органа [38]

Таблица 1. Предпочтительная номенклатура системных проявлений IgG4-АБ для отдельных органных поражений (J. H. Stone и соавт., 2012 [37], в модификации K. Okazaki и соавт., 2013 [30], с исправлениями)

Орган, система, ткань	Предпочтительное название
ПЖ	АИП I типа (IgG4-ассоциированный АИП или IgG4-АИП)
Глаза	IgG4-ассоциированное офтальмологическое заболевание — общий термин периокулярной манифестации IgG4-АБ. Выделено множество подтипов, некоторые характеристики которых приведены далее
Слезные железы	IgG4-ассоциированный дакриoadенит
Мягкие ткани глазницы	IgG4-ассоциированное воспаление глазницы (воспалительная псевдоопухоль глазницы)
Мышцы глазницы	IgG4-ассоциированный миозит глазницы
Глазница и расположенные рядом анатомические структуры	IgG4-ассоциированное панорбитальное воспаление (с включением слезных желез, мышц глазницы) и другие возможные внутриглазные осложнения
Слюнные железы (околоушные и поднижнечелюстные)	IgG4-ассоциированный сиалоденит или более специфично — IgG4-ассоциированный паротит и IgG4-ассоциированная болезнь поднижнечелюстных желез
Твердая мозговая оболочка	IgG4-ассоциированный пахименингит
Гипофиз	IgG4-ассоциированный гипофизит
Щитовидная железа	IgG4-ассоциированная тиреоидная болезнь (тиреоидит Риделя)
Аорта	IgG4-ассоциированный аортит (периаортит)
Артерии	IgG4-ассоциированный периартериит
Средостение	IgG4-ассоциированный медиастинит
Забрюшинное пространство	IgG4-ассоциированный ретроперитонеальный фиброз
Брыжейка	IgG4-ассоциированный мезентериит
Кожа	IgG4-ассоциированная болезнь кожи
Лимфатический узел	IgG4-ассоциированная лимфаденопатия
Билиарный тракт	IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит
Желчный пузырь	IgG4-ассоциированный холецистит
Печень	IgG4-ассоциированная гепатопатия (зоны поражения паренхимы без поражения протоков)
Легкие	IgG4-ассоциированная легочная болезнь
Плевра	IgG4-ассоциированный плеврит
Перикард	IgG4-ассоциированный перикардит
Почки	IgG4-ассоциированная болезнь почек. Поражение почечной паренхимы протекает в двух формах — IgG4-ассоциированный тубулоинтерстициальный нефрит и мембранозный вторичный гломерулонефрит. Поражение лоханки почек — IgG4-ассоциированный пиелит
Молочные железы	IgG4-ассоциированный мастит
Предстательная железа	IgG4-ассоциированный простатит

(рис. 1). Так, для диагностики IgG4-ассоциированного поражения слезной железы, слюнных желез и лимфатических узлов необходимо наличие более 100 IgG4-позитивных плазмочитов в поле зрения с большим увеличением (ПЗБУ), поражения кожи — более 200. Для верификации поражения печени, билиарного тракта и ПЖ, наоборот, нужно присутствие более 10 IgG4-позитивных плаз-

мочитов в ПЗБУ в материале, полученном при пункционной биопсии, и более 50 клеток в материале, полученном хирургическим путем (резекция).

Для идентификации вовлечения других органов в патологический процесс необходимо наличие по крайней мере 3, а идеально 4 следующих признаков IgG4-АБ:

— увеличение числа IgG4-позитивных плазматических клеток и соот-

ношения IgG4 / IgG в сыворотке крови;

— повышение концентрации IgG4 в сыворотке крови;

— положительный ответ на терапию КС;

— вовлечение других органов, укладывающееся в представление об IgG4-АБ.

Таким образом, для верификации новой локализации IgG4-АБ важны гистологические критерии,

Таблица 2. Главные и дополнительные гистопатологические критерии IgG4-АБ, минимальные диагностические критерии поражения других органов при IgG4-АБ (данные Международного консенсуса патологоанатомов; V. Deshpande и соавт., 2012 [10], с пояснениями)

№ п/п	Критерии IgG4-АБ
Главные гистопатологические критерии IgG4-АБ	
1	Выраженная («плотная») лимфоплазмочитарная инфильтрация
2	Фиброз, имеющий строение сториоформного, по крайней мере в центральной зоне
3	Облитерирующий флебит
Дополнительные гистопатологические особенности IgG4-АБ	
1	Флебит без облитерации просвета сосуда
2	Увеличение числа эозинофилов в воспалительном инфильтрате
Минимальные диагностические критерии множественности поражения (вовлечения других органов) в рамках IgG4-АБ*	
1	Характерные гистопатологические признаки в сочетании с увеличением количества IgG4-позитивных плазмочитов в периферической крови и соотношения IgG4 / IgG-общий >40%
2	Повышение уровня IgG4 в сыворотке крови
3	Положительный ответ на терапию КС
4	Вовлечение второго (и более) органов в рамках единого IgG4-ассоциированного процесса

*Для подтверждения мультиорганности поражения при одной очевидной локализации необходимо наличие по крайней мере 3 из 4 указанных критериев.

Характерные гистопатологические признаки

Выраженная плазмочитарная инфильтрация
Фиброз, чаще всего сториоформный
Облитерирующий флебит

→ 2 признака и более

→ 1 признак

Локализация

Твердая мозговая оболочка
Слезные железы
Слюнные железы
Лимфатический узел
Легкое (резецированный сегмент)
Легкое (биопсия)
Плевра
ПЖ (резецированный сегмент)
ПЖ (биопсия)
Билиарный тракт (резецированный сегмент)
Билиарный тракт (биопсия)
Печень (резецированный сегмент)
Печень (биопсия)
Почка (резецированный сегмент)
Почка (биопсия)
Аорта
Забрюшинное пространство
Кожа

Число Ig4-позитивных плазмочитов в ПЗБУ

>10	>10
>100	>100
>100	>100
>100	>50
>50	>50
>20	>20
>50	>50
>50	>50
>10	>10
>50	>50
>10	>10
>50	>50
>10	>10
>30	>30
>10	>10
>50	>50
>30	>30
>200	>200

Вероятность IgG4-АБ высока

IgG4-АБ возможна

Рис. 1. Схема диагностики IgG4-АБ с использованием гистопатологических критериев (V. Deshpande и соавт., 2012 [10], с изменениями)

но для окончательного установления множественности поражения необходимо их сочетание с клиническими данными, включая содержание IgG4 в сыворотке крови и ответ на терапию КС.

Клинические диагностические критерии IgG4-АБ

Японские диагностические критерии IgG4-АБ (так называемые всесторонние критерии, или критерии системной IgG4-АБ)

Японские диагностические критерии IgG4-АБ основаны на клинических, лабораторных и гистологических данных [42].

- Клиническая картина локального или множественного поражения, характеризующегося опухолеподобной воспалительной очаговой или диффузной инфильтрацией.

- Повышение концентрации IgG4 в сыворотке крови (выше 135 мг/дл).

- Гистологическая картина со следующими признаками:

- лимфоплазмочитарная инфильтрация и фиброз;
- инфильтрация IgG4-позитивными клетками в пораженном органе:
 - более 10 клеток в ПЗБУ,
 - соотношение IgG4/IgG-позитивных плазмочитов более 40%.

Диагноз IgG4-АБ считают убедительно доказанным при наличии всех 3 критериев; наличие 1 из 3 критериев позволяет говорить о «вероятной IgG4-АБ», 1 и 2 — о «возможной IgG4-АБ».

Диагностически значимый уровень IgG4 в сыворотке крови 135 мг/дл, аналогичный тому, который установлен для верификации АИП [12]. Безусловно, при ряде локализаций IgG4-АБ (ПЖ, забрюшинное пространство, глазница) возникают затруднения при выполнении биопсии, однако для верификации этого заболевания гисто-

логическое исследование остается необходимым. Четкое соответствие установленным гистопатологическим критериям — важный аспект правильной диагностики IgG4-АБ. Это обусловлено тем, что IgG4-позитивные плазматические клетки могут наблюдаться в воспалительном инфильтрате при разных заболеваниях: ревматическом синовите, синдроме Шегрена, воспалительных поражениях полости рта и кожи, ПСХ, гранулематозе Вегенера, саркоидозе, вторичном ретроперитонеальном фиброзе, некоторых видах лимфом и карцином, характеризующихся перитуморальной воспалительной инфильтрацией [38].

Важно отметить, что присутствие IgG4-позитивных плазмочитов при этих заболеваниях необязательно, а при их наличии плотность инфильтрации оказывается невысокой. Кроме того, ряд указанных выше заболеваний характеризуется разной степенью специфичности отдельных гистологических признаков, отличающихся от таковых IgG4-АБ. При IgG4-АБ число IgG4-позитивных плазматических клеток превышает 10 в ПЗБУ. Немаловажно для диагностики IgG4-АБ соотношение клеток, позитивных по IgG4/IgG, более 40%.

Алгоритм диагностики IgG4-АБ. Комбинация системных и локальных (вовлечение отдельных органов) критериев

В 2012 г. Н. Umehara и соавт. [42] предложили диагностический алгоритм верификации IgG4-АБ, основанный на использовании комбинации всесторонних диагностических критериев этого заболевания и критериев вовлечения отдельных органов (рис. 2; табл. 3).

При практической реализации этого алгоритма можно говорить о:

- доказанном (определенном) диагнозе IgG4-АБ:

I — диффузное увеличение всего пораженного органа или его части либо доказанная дисфункция органа,

II — содержание IgG4 в сыворотке крови 135 мг/дл и более,

III — результаты морфологического исследования свидетельствуют о большом числе IgG4-позитивных клеток в воспалительном инфильтрате (более 10 клеток в ПЗБУ) и соотношении клеток позитивных по IgG4 / IgG, в инфильтрате более 40%;

- вероятном диагнозе IgG4-АБ — при соответствии критериям I и II, но с отрицательными результатами гистологического исследования или же в случае невозможности его проведения по разным причинам;

- возможном диагнозе IgG4-АБ — при сочетании I и III критериев, но без увеличения содержания IgG4 в сыворотке крови;

- маловероятном диагнозе IgG4 — при наличии признаков вовлечения органа, но с отрицательными результатами серологического тестирования на IgG4 и отсутствием гистологического подтверждения.

Для выявления возможных или вероятных изолированных форм IgG4-АБ могут быть применены критерии верификации АИП [26, 34, 35], болезни Микулича (БМ) [20] и IgG4-ассоциированных заболеваний почек [16]. У тех пациентов, у которых установлены достоверные критерии вовлечения любых других органов в рамках IgG4-АБ, диагноз также считается определенным.

Алгоритм базируется на комбинации всесторонних диагностических критериев IgG4-АБ и критериев вовлечения отдельных органов. Диагноз IgG4-АБ будет определенным у больных с диффузным или локальным увеличением органа-мишени или его дисфункцией (клиническое подозрение), уровнем IgG4 выше 135 мг/дл и специфическими морфологическими изменениями — более 10 IgG4-позитивных клеток в ПЗБУ в соче-

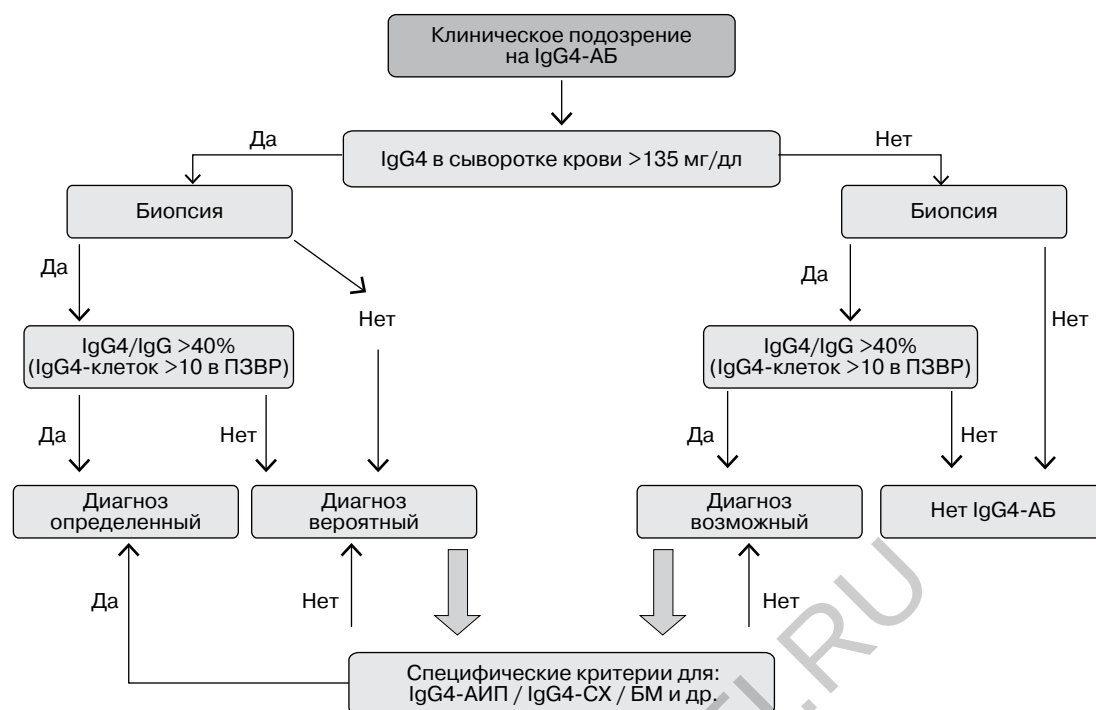


Рис. 2. Алгоритм диагностики IgG4-АБ (Н. Umehara и соавт., 2012 [42], адаптировано)

тании с соотношением IgG4 / IgG более 40%.

Этиология и патогенез IgG4-АБ

Этиология и патогенез IgG4-АБ недостаточно изучены. По-видимому, как и при других аутоиммунных заболеваниях, можно говорить не об этиологических, а о триггерных факторах, воздействие которых приводит к манифестации болезни на фоне генетически детерминированной предрасположенности. В роли таких факторов могут выступать разнообразные неспецифические иммуномодулирующие воздействия (бактерии, вирусы, лекарства, вакцинация, инсоляция и т. д.). Не вызывает сомнений ведущая роль патологического изменения иммунного ответа, рассматриваемого в двух вариантах — аллергический и аутоиммунный.

В пользу гипотезы об аутоиммунном генезе наряду с повышением сывороточной концентрации иммуноглобулинов вообще и IgG4 в частности свидетельствуют часто

выявляемые сывороточные аутоантитела. Вместе с тем другие авторы придерживаются теории аллергического генеза IgG4-АБ, на что указывает повышение сывороточного уровня IgE, наблюдающееся у 35% больных АИП [46]. Что же касается выраженного положительного ответа на терапию КС, то он характерен как для аутоиммунных, так и для аллергических заболеваний.

Иммунный контроль у человека осуществляется преимущественно Т-хелперами (Th) и регуляторными Т-клетками (Tregs). Большинство аутоиммунных болезней, в том числе поражающих органы пищеварительной системы, характеризуется преимущественно Th1-ответом, сопряженным с повышенной продукцией интерферона γ (IFN- γ) Т-хелперами 1-го типа (Th1). В то же время в основе аллергических заболеваний, например бронхиальной астмы и атопического дерматита, лежит Th2-ответ, опосредованный интерлейкинами (IL) — IL-4, IL-5 и IL-13. Tregs способны индуцировать супрессию иммунного ответа посредством

продукции регуляторных цитокинов, таких как IL-10 и трансформирующий фактор роста β (TGF- β), что определяет их важную роль в предотвращении развития аутоиммунной патологии [6, 46].

Цитокиновый профиль при IgG4-АБ характеризуется значительным увеличением экспрессии мРНК IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 и TGF- β по сравнению, например, с таковой у больных первичным билиарным циррозом или ПСХ. Уровень IFN- γ был одинаково повышен в обеих группах. Кроме того, инфильтрат при IgG4-АБ содержит большое количество клеток, экспрессирующих Foxp3 — транскрипционный фактор и маркер Tregs [6]. Эти данные позволяют предположить, что в иммунопатогенезе IgG4-АБ значимое, если не ключевое, место занимает Th2-опосредованный ответ на неидентифицированный триггерный фактор с массивной миграцией Tregs в очаг воспаления, что отличает данную нозологическую группу от аутоиммунных болезней. Следует отметить, что IL-4 и IL-10 могут выступать факторами стимуляции

Таблица 3. Сравнительный анализ диагностических критериев IgG4-АБ (К. Okazaki и соавт., 2013 [30], с уточнениями)

Критерии	Клинические данные, результаты визуализации	Результаты серологического исследования (уровень IgG4)	Результаты гистологического исследования	Вовлечение нескольких органов	Ответ на терапию КС
Минимальные критерии Международного консенсуса патологоанатомов [6]	—	Повышен (без уточнения)	Характерные гистопатологические признаки, увеличение числа IgG-позитивных плазмочитов и соотношения IgG4 / IgG	Учитывают	Учитывают
Всесторонние (японские) критерии [5]	Диффузное / очаговое поражение одного или нескольких органов-мишеней	135 мг/дл и выше	I. Выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация и фиброз II. Соотношение IgG4+/IgG+ более 40%; более 10 IgG4-позитивных плазмочитов в ПЗБУ	—	Нет
ICDC для АИП I типа [41]	I. Паренхиматозные изменения (МСКТ/МРТ) II. Протоковые изменения (ЭРХПГ)	—	LPSP I. Лимфоплазмочитарная инфильтрация II. Более 10 IgG4 ⁺ -позитивных клеток в ПЗБУ III. Сториоформный фиброз IV. Облитерирующий флебит	а. Гистология ООИ б. Результаты визуализации	Учитывают
Уровень 1 ICDC	Диффузное поражение	Более 2 норм	3 и более (I–IV)	а. Любые 3 (I–IV); б. Типичный один	Учитывают
Уровень 2 ICDC	Сегментарное / очаговое поражение	1–2 нормы	Любые 2 из I–IV	а. Два (I + II); б. Физикальные данные	
JPS-2011 [64, 65]	Диффузное увеличение ПЖ по данным МСКТ / МРТ Семантарное / очаговое увеличение ПЖ, связанное с иррегулярным сужением ППЖ по данным ЭРХПГ	135 мг/дл и выше	I. Лимфолазмочитарная инфильтрация II. Более 10 IgG4-позитивных клеток в ПЗБУ III. Сториоформный фиброз IV. Облитерирующий флебит	Склерозирующий холангит, дакриоаденит / сиалоаденит Ретроперитонеальный фиброз	Учитывают
Критерии IgG4-CX 2012 [66]	I. Сужение внутрипеченочных / внепеченочных желчных протоков (множественное / сегментарное) II. Утолщение стенки желчных протоков	135 мг/дл и выше	I. Лимфолазмочитарная инфильтрация II. Более 10 IgG4-позитивных клеток в ПЗБУ III. Сториоформный фиброз IV. Облитерирующий флебит	АИП Склерозирующий холангит, дакриоаденит / сиалоаденит Ретроперитонеальный фиброз	Учитывают

Примечание. МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография; ICDC — международный консенсус диагностических критериев АИП I типа (International consensus of diagnostic criteria).

продукции IgG4 В-лимфоцитами [11], а TGF- β — мощный профиброгенный цитокин, который может принимать участие в инфильтрации тканей IgG4-позитивными

плазматическими клетками и развитии перидуктального фиброза. Последние два феномена — наиболее ценные в диагностическом отношении находки при IgG4-АБ.

Между тем необходимо упомянуть, что в ранее проведенном исследовании у больных с IgG4-АБ установлен повышенный уровень IFN- γ , более характерный для

аутоиммунных заболеваний с преобладанием Th1-ответа [25]. Таким образом, пока не вполне ясно, какой тип иммунного ответа доминирует при IgG4-ассоциированной патологии: Th1, типичный для аутоиммунных заболеваний, или Th2, характерный для аллергических реакций. Возможно, два этих типа иммунного реагирования представляют собой сменяющие друг друга фазы, отражающие стадию IgG4-АБ.

Роль IgG4 в развитии IgG4-ассоциированной патологии

Значительное повышение сывороточного уровня IgG4 является патогномоничным маркером IgG4-ассоциированной патологии наряду с инфильтрацией соответствующими плазматическими клетками. IgG4 представляет собой самый малочисленный субкласс IgG4, в норме составляющий менее 5% их общего пула.

Повышенные титры IgG4 могут быть выявлены как при аллергических заболеваниях, таких как бронхиальная астма или атопический дерматит, так и при аутоиммунных, например пузырчатке, миастении или системной красной волчанке [6].

Не вполне понятно, имеют ли IgG4 какое-либо значение в патогенезе IgG4-АБ. Однако установлено, что IgG4 способны как запускать классический путь активации комплемента, так и оказывать противовоспалительное действие посредством уменьшения пула антигенов, доступных для контакта с более патогенными классами антител. Тем не менее IgG4 документированы и в качестве патогенных аутоантител при пузырчатке, индуцирующих дермо-эпидермальную сепарацию [21, 43]. Рассматриваемый субкласс описан в качестве доминирующего в общем пуле антител к циклическому цитруллинированному пептиду при ревматоидном артрите. Сывороточные IgG4

у пациентов с IgG4-АБ реагируют с неизмененными антигенами ткани, например ПЖ и желчных протоков, что подтверждает их вероятную роль в качестве аутоантител. Вместе с тем по-прежнему неизвестно, являются ли IgG4 причинным фактором или патогенетическим последствием прогрессирования IgG4-АБ.

Таким образом, проанализировав доступные сведения о IgG4-АБ, можно сделать заключение, что при определенных успехах в понимании этого заболевания, разработке гистологических и клинических критериев диагностики этиопатогенез IgG4-АБ до конца не расшифрован. Достигнутые успехи в изучении патофизиологии болезни позволяют полагать, что она уникальна. В настоящее время мы имеем возможность выявлять IgG4-АБ, применяя современные критерии диагностики и диагностические алгоритмы, варьирующие в разных регионах мира, но постоянно совершенствуемые.

Список литературы

1. Кучерявый Ю.А. Внепанкреатические изменения при аутоиммунном панкреатите // *Consilium medicum*. — 2007. — Приложение № 1 «Гастроэнтерология». — С. 7–13.
2. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит: алгоритмы диагностики и подходы к лечению // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* — 2010. — № 6. — С. 3–10.
3. Кучерявый Ю.А., Буеверов А.О. История формирования представлений о IgG4-ассоциированной болезни // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* — 2014. — № 2. — С. 15–22.
4. Маев И.В., Буеверов А.О., Котенко Е.С., Кучерявый Ю.А. Трудный диагноз: аутоиммунный панкреатит // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* — 2007. — № 3. — С. 19–30.
5. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит: Учебное пособие для врачей. — М.: ФГУ «ФИРО» Минобрнауки РФ, 2011. — 80 с.
6. Aalberse R.C., Stapel S.O., Schuurman J., Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody // *Clin. Exp. Allergy*. — 2009. — Vol. 39. — P. 469–477.
7. Asai S., Okami K., Nakamura N., Shiraishi S., Sugimoto R., Anar D. et al. Localized or diffuse lesions of the submandibular glands in immunoglobulin g4-related disease in association with differential organ involvement // *J. Ultrasound Med.* — 2013. — Vol. 32 (5). — P. 731–736.
8. Chari S.T., Kloeppel G., Zhang L., Notohara K., Lerch M.M., Shimosagawa T. et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas*. — 2010. — Vol. 39. — P. 549–554.
9. Comings D.E., Skubi K.B., Van Eys J., Motulsky A.G. Familial multifocal fibrosclerosis // *Ann. Intern. Med.* — 1967. — Vol. 66. — P. 884–892.
10. Deshpande V., Zen Y., Chan J.K., Yi E.E., Sato Y., Yoshino T. et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease // *Mod. Pathol.* — 2012. — Vol. 25 (9). — P. 1181–1192.
11. Engemann R., Brandt J., Eggert M. et al. IgG1 and IgG4 are the predominant subclasses among auto-antibodies against two citrullinated antigens in RA // *Rheumatology (Oxford)*. — 2008. — Vol. 47. — P. 1489–1492.
12. Hamano H., Kawa S., Horiuchi A., Unno H., Furuya N., Akamatsu T. et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 344 (10). — P. 732–738.
13. Hamano H., Kawa S., Ochi Y., Unno H., Shiba N., Wajiki M. et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis // *Lancet*. — 2002. — Vol. 359. — P. 1403–1404.
14. Kamisawa T., Okazaki K., Kawa S., Shimosagawa T., Tanaka M. & Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP // *J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 45. — P. 471–477.
15. Kawa S., Okazaki K., Kamisawa T., Shimosagawa T., Tanaka M. & Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: II. Extrapaneatic lesions, differential diagnosis // *J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 45. — P. 355–369.
16. Kawano M., Saeki T., Nakashima H., Nishi S., Yamaguchi Y., Hisano S. et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease // *Clin. Exp. Nephrol.* — 2011. — Vol. 15 (5). — P. 615–626.
17. Küttner H. Über entzündliche Tumoren der submaxillären Speicheldrüsen // *Beitr. Klin. Chir.* — 1896. — Vol. 15. — P. 815–834.
18. Lee Y.S., Lee S.H., Lee M.G., Lee S.J., Hwang J.H., Shin E. et al. Immunoglobulin g4-related disease mimicking unresectable gallbladder cancer // *Gut Liver*. — 2013. — Vol. 7 (5). — P. 616–620.
19. Masaki Y., Dong L., Kurose N., Kitagawa K., Morikawa Y., Yamamoto M. et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 68. — P. 1310–1315.

20. Masaki Y., Sugai S., Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights // *J. Rheum.* — 2010. — Vol. 37. — P. 1380–1385.
21. Mihai S., Chiriac M. T., Herrero-Gonzalez J. E. IgG4 autoantibodies induce dermal-epidermal separation // *J. Cell Mol. Med.* — 2007. — Vol. 11. — P. 1117–1128.
22. Mikulicz J. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen und Mundspeicheldrüsen. Stuttgart: Beitr z Chir Festschr f Theodor Billroth, 1892. — P. 610–630.
23. Nakazawa T., Naitoh I., Hayashi K., Miyabe K., Simizu S., Joh T. Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis // *Wld J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19 (43). — P. 7661–7670.
24. Okamoto T., Kamisawa A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease // *J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 41. — P. 613–625.
25. Okazaki K., Uchida K., Ohana M. et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 118. — P. 573–581.
26. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T. et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal // *J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 41. — P. 626–631.
27. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T., Ito T., Inui K., Irie H. et al. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis // *Pancreas.* — 2009. — Vol. 38. — P. 849–866.
28. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T., Shimosegawa T., Tanaka M. & Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis // *J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 45. — P. 249–265.
29. Okazaki K., Uchida K., Koyabu M., Miyoshi H., Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease // *J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 46 (3). — P. 277–288.
30. Okazaki K., Uchida K., Ikeura T., Takaoka M. Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system // *J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 48 (3). — P. 303–314.
31. Sato Y., Takeuchi M., Takata K., Ohno K., Iwaki N., Orita Y. et al. Clinicopathologic analysis of IgG4-related skin disease // *Mod. Pathol.* — 2013. — Vol. 26 (4). — P. 523–532.
32. Schmitz D., Klöppel G., Esinger W., Niemeyer J., Pottmeyer A., Grosse A. IgG4-related systemic disease with autoimmune pancreatitis and lung involvement primarily presenting as pancreatic cancer with pulmonary metastases // *Z. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 51 (3). — P. 290–295.
33. Sekiguchi H., Horie R., Aksamit T. R., Yi E. S., Ryu J. H. Immunoglobulin G4-related disease mimicking asthma // *Can. Respir. J.* — 2013. — Vol. 20 (2). — P. 87–89.
34. Shimosegawa T., Chari S. T., Frulloni L., Kamisawa T., Kawa S., Mino-Kenudson M. et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology // *Pancreas.* — 2011. — Vol. 40 (3). — P. 352–358.
35. Shimosegawa T. The working Group Members of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease by the Ministry of Labor, Health and Welfare of Japan. The Amendment of the Clinical Diagnostic Criteria in Japan (JPS2011) in Response to the Proposal of the International Consensus of Diagnostic Criteria (ICDC) for Autoimmune Pancreatitis // *Pancreas.* — 2012. — Vol. 41(8). — P. 1341–1342.
36. Shin S. W., Kim Y., Jeong W. K., Kim J., Kim M. Y., Oh Y. H. et al. Isolated IgG4-related cholecystitis mimicking gallbladder cancer: a case report // *Clin. Imaging.* — 2013. — Vol. 37 (5). — P. 969–971.
37. Stone J. H., Khosroshahi A., Deshpande V., Chan J. K., Heathcote J. G., Albers R. et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations // *Arthr. Rheum.* — 2012. — Vol. 64 (10). — P. 3061–3067.
38. Strehl J. D., Hartmann A., Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders // *J. Clin. Pathol.* — 2011. — Vol. 64 (3). — P. 237–243.
39. Takeda S., Haratake J., Kasai T., Takaeda C., Takazakura E. IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2004. — Vol. 19. — P. 474–476.
40. Uchiyama-Tanaka Y., Mori Y., Kimura T., Watanabe S., Nozaki Y., Fujita K. et al. Acute tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune-related pancreatitis // *Am. J. Kidney Dis.* — 2004. — Vol. 43. — e18–e25.
41. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y., Kawano M., Yamamoto M., Saeki T. et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details // *Mod. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 22 (1). — P. 1–14.
42. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y., Kawano M., Yamamoto M., Saeki T. et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011 // *Mod. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 22(1). — P. 21–30.
43. Van der Neut K. M., Schuurman J., Losen M. et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange // *Science.* — 2007. — Vol. 317. — P. 1554–1557.
44. Yamamoto M., Takahashi H., Ohara M., Suzuki C., Naishiro Y., Yamamoto H. et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease // *Mod. Rheumatol.* — 2006. — Vol. 16. — P. 335–340.
45. Yoshida K., Toki F., Takeuchi T., Watanabe S., Shiratori K., Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 1561–1568.
46. Zen Y., Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 23. — P. 114–118.