



IgG4-ассоциированная болезнь: патогенез и клиника

Санкт-Петербург

7 июня 2018

Е.В. Захарова

- ❑ IgG4-ассоциированная болезнь – относительно новая нозологическая форма
 - ❑ Отдельные органые проявления были описаны еще в начале XX века, но системный характер заболевания и специфические особенности открыты лишь немногим более 20 лет назад
 - ❑ Ранее использовавшиеся названия IgG4-ассоциированной болезни:
 - IgG4-синдром
 - IgG4-ассоциированный системный склероз
 - IgG4 аутоиммунное заболевание
 - Системный IgG4-ассоциированный плазмацитарный синдром
 - IgG4-позитивный мультиорганный лимфопролиферативный синдром
 - Мультифокальный идиопатический фибросклероз и т.д.
-

❑ Характерные проявления:

- Опухолевидный отек вовлеченных органов
- Лимфоплазматитарная инфильтрация тканей с преобладанием IgG4-позитивных плазматических клеток и CD4-позитивных Т-лимфоцитов
- Небольшая эозинофилия тканей
- Так-называемый «муаровый» или «петлистый» фиброз с организацией фибробластов и воспалительных клеток в форме «тележного колеса»
- У 60-70% больных в сыворотке крови повышено содержание IgG4 (существует понятие IgG4-негативная IgG4-ассоциированная болезнь)
- Плазмобласты в циркулирующей крови
- Повышение уровня IgE
- Эозинофилия в периферической крови (вне связи с проявлениями атопии)

❑ IgG4-ассоциированная болезнь в настоящее время рассматривается как фибровоспалительное заболевание

❑ Патогенез не вполне ясен, патогенетическая роль IgG4 продолжает обсуждаться

❑ IgG4 представляет собой бивалентный блокирующий иммуноглобулин, не фиксирующий комплемент, не связывающийся с Fc γ рецепторами, и выступающий скорее как иммуномодулятор, нежели чем как воспалительные антитела

❑ Полагают, что ведущую роль в патогенезе играют плазмобласты

❑ Олигоклональная экспансия плазмобластов выявляется у пациентов с активной IgG4-ассоциированной болезнью

Основные органные поражения при IgG4-ассоциированной болезни

Поджелудочная железа	Аутоиммунный панкреатит тип 1
Слюнные железы	Сиалоаденит
Глаза/глазницы/слезные железы	Воспаление/псевдотуморы орбиты, дакриoadенит
Аорта, артерии, забрюшинное пространство	Периаортит,/периартериит, ретроперитонеальный фиброз
Почки	Тубулоинтерстициальный нефрит и пиелит
Лимфатические узлы	Лимфаденопатия
Легкие	Воспалительные псевдотуморы легких, альвеолярные и интерстициальные поражения, плеврит
Желчевыводящие пути	Склерозирующий холангит и холецистит
Печень	Псевдотуморы и гепатопатия
Центральная и периферическая нервная система	Пахименингит и отек нижнеглазничного нерва
Эндокринная система	Гипофизит, тиреоидит
Другие	Простатит, мастит, медиастинит, перикардит, узелковые и папулезные поражения кожи

В рамках IgG4-ассоциированной болезни в настоящее время рассматривают:

- Аутоиммунный панкреатит 1 типа (IgG4-ассоциированный панкреатит)
 - IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит
 - Болезнь Микулича (IgG4-ассоциированный дакриoadенит и сиаладенит)
 - Склерозирующий сиаладенит (опухоль Кютнера, IgG4-ассоциированная болезнь подчелюстных желез)
 - Воспалительный псевдотумор орбиты (IgG4-ассоциированное воспаление орбиты)
 - Хронический склерозирующий дакриoadенит (IgG4-ассоциированный дакриoadенит)
 - «Идиопатический» ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда) и сходные состояния (IgG4-ассоциированный ретроперитонеальный фиброз, IgG4-ассоциированный мезентерит)
 - Хронический склерозирующий аортит и периаортит (IgG4-ассоциированный аортит и периаортит)
 - Тиреоидит Риделя (IgG4-ассоциированное заболевание щитовидной железы)
 - IgG4-ассоциированный интерстициальный пневмонит и воспалительные псевдотуморы легких (IgG4-ассоциированное заболевание легких)
 - IgG4-ассоциированные заболевания почек (тубулоинтерстициальный нефрит, кисты почек, вторичная мембранозная нефропатия)
 - IgG4-ассоциированный гипофизит
 - IgG4-ассоциированный пахименингит
 - Псевдолимфомы кожи с поражением кожи лица, черепа, шеи, ушей
 - IgG4-гепатопатию, напоминающую аутоиммунный гепатит, и воспалительные псевдотуморы печени
 - Лимфоплазмацитарный гастрит, ассоциированный с аутоиммунным панкреатитом
 - Склерозирующий мастит и воспалительные псевдотуморы грудных желез
 - Поражение ЦНС с гипопитуитаризмом, ассоциированное с IgG4-гипофизитом и пахименингитом
 - Простатит
 - Констриктивный перикардит
 - Заболевания носоглотки
 - Деструктивный медиастинит
-

Поражения почек при IgG4-ассоциированной болезни

Диагностические критерии IgG4-ассоциированного ТИН (Raissian et al.)	
Гистологическое исследование	ТИН с инфильтрацией плазматическими клетками >10 IgG4+ ПК в поле зрения в области максимально выраженной инфильтрации
	Иммунокомплексные депозиты на ТБМ при иммунофлюоресценции, иммуногистохимии или электронной микроскопии
Визуализирующие методы	Небольшие узелки по периферии кортикального слоя, округлые или клиновидные участки или диффузная неоднородность
Серология	Повышение уровня IgG4 или общего IgG в сыворотке крови
Вовлечение других органов	Характерные проявления IgG4-ассоциированной болезни со стороны других органов

Помимо ТИН и мембранозной нефропатии могут встречаться IgA-нефропатия и МПГН

- ❑ Диагноз IgG4-ассоциированной болезни должен быть заподозрен у пациентов с одним или более из вышеперечисленных органных/тканевых поражений
 - ❑ С учетом наибольшей частоты вовлечения органов-мишеней, целенаправленный диагностический поиск рекомендуется у пациентов с:
 - Панкреатитом неуточненной этиологии
 - Склерозирующим холангитом
 - Двусторонним увеличением слюнных и/или слезных желез
 - Псевдотумором орбиты или экзофтальмом
 - Ретроперитонеальным фиброзом
 - ❑ Подтверждением диагноза служат главным образом морфологические данные
 - Лимфоплазмацитарная инфильтрация тканей с преимущественно IgG4-позитивными плазмацитами и лимфоцитами
 - Признаки «муарового» фиброза
 - Облитерирующий флебит
 - Умеренная эозинофилия тканей
 - ❑ Необходимо измерять уровень IgG4, изолированное повышение IgG4 играет важную роль в диагностике
 - ❑ Лечение IgG4-ассоциированной болезни не разработано, международный консенсус – терапией первой линии является преднизолон, особенно у пациентов с поражением почек
 - ❑ Имеются данные об эффективности метотрексата, микофенолатов и ритуксимаба, особенно у пациентов, рефрактерных к преднизолону.
 - ❑ В наиболее тяжелых случаях возможно применение комбинации преднизолона, циклофосфамида и ритуксимаба
-

- ❑ Ретроперитонеальный фиброз – одно из самых частых проявлений IgG4-ассоциированной болезни, этот диагноз ретроспективно устанавливается у многих больных с ранее диагностированным «идиопатическим» РПФ
 - ❑ РПФ может быть изолированным или сочетаться с IgG4-ассоциированным панкреатитом, сиаладенитом, склерозом лимфатических узлов, гипофизитом, медиастинальным периаортитом, склерозирующим мезентеритом, склерозирующим медиастинитом и мультифокальным фибросклерозом
 - ❑ В свою очередь, РПФ в рамках IgG4-ассоциированной болезни следует дифференцировать с вторичным РПФ, возможные причины:
 - Лекарства: метисергид, пергидол, бромкриптин, эрготамин, метилдопа, гидралазин, анальгетики, бета-блокаторы, барий
 - Злокачественные новообразования: карциноид, лимфома Ходжкина и не-Ходжкинские лимфомы, саркомы, карциномы кишечника, желудка, простаты, грудных желез
 - Инфекции: туберкулез, гистоплазмоз, актиномикоз
 - Аутоиммунные и воспалительные заболевания: гистиоцитоз, болезнь Эрджейма-Честера, амилоидоз, ANCA-ассоциированные васкулиты, узелковый полиартериит, криоглобулинемия, ассоциированная с вирусом гепатита С, СКВ, ревматоидный артрит
 - Другие причины: травмы, хирургические вмешательства, лучевая терапия
-

Пациентка К., 1958 г.р., впервые госпитализирована в отделение нефрологии ГКБ им. С.П. Боткина 5 мая 2015 года

❑ **Жалобы при поступлении** на слабость, боли в поясничной области, снижение аппетита, потерю в весе

❑ **Анамнез:**

- Язвенная болезнь (последнее обострение в 2014г.), фибромиома матки (экстирпация матки в 2004г., лучевая терапия не проводилась), пупочная грыжа (гериниопластика в 2011г.)
- В январе 2015г. появилась слабость, жажда, стала терять в весе. Выявлена анемия (Hb 88 г/л), повышение креатинина крови до 240 мкмоль/л, при УЗИ – двухсторонний уретерогидронефроз. ЭГДС – деформация луковицы ДПК, колоноскопия – без патологии
- В марте 2015г. госпитализирована в урологическую клинику, креатинин крови 450 мкмоль/д, при КТ – двухсторонний уретерогидронефроз, в забрюшинном пространстве муфтообразно охватывающее мочеточники и аорту уплотнение забрюшинной клетчатки

Age: 57 years
F
24 Mar 2015
14:07:30

Body 1.0 Vol.

46.6 mm

27.5 mm

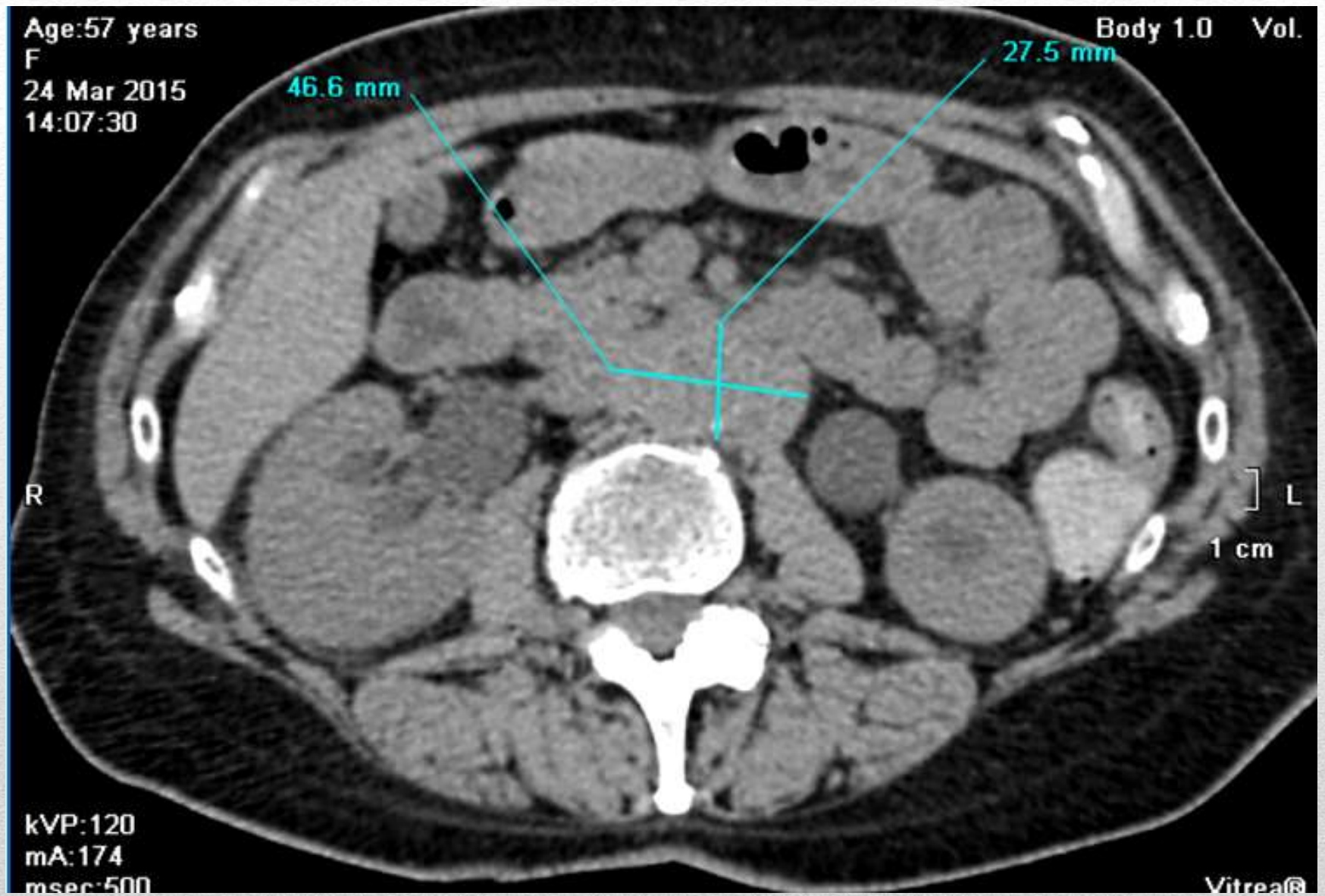
R

L

1 cm

kVP: 120
mA: 174
msec: 500

Vitreac®



□ Заподозрена лимфосаркома забрюшинного пространства, выполнена ЧПНС справа и стентирование левого мочеточника, креатинин крови снизился до 241 мкмоль/л

□ **При поступлении:**

- Не лихорадит, пониженного питания, кожа бледная, сухая, отеков нет, периферические л/у не увеличены. АД 140/80 мм рт.ст., по органам без особенностей, диурез по нефростоме 1000 мл/сутки, самостоятельно 900 мл/сутки
 - Нб 110 г/л, Л 8.2×10^9 /л, Тр 166×10^9 /L, СОЭ 35 мм/час
 - Креатинин 225 мкмоль/л, мочевины 20.1 ммоль/л, мочевины к-та 560 мкмоль/л, общий белок 82 г/л, сывороточное железо 6.7 мкмоль/л; протеинограмма, электролиты, глюкоза, альбумин, холестерин, билирубин, печеночные ферменты, коагулограмма - в норме
 - У.в. мочи 1012, белок 0.4 г/л - 0.69 г/сутки, Эр 3-5, Л >200 в п/зр, посев мочи - *Klebsiella species* 1×10^8 /мл
 - RPR-тест, HBsAg, антитела к HCV и ВИЧ и туберкулиновый тест – отр.
 - РФ, а/тела к ДНК, анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B, C3, C4, pANCA, cANCA, IgG, IgA, IgM, СРБ, гормоны щитовидной железы, ПТГ – в пределах нормы, криоглобулины – отр.
-

- **Иммунохимическое исследование** сыворотки крови и мочи: незначительная моноклональная секреция IgG_κ, небольшая канальцевая протеинурия
 - **Исследование субклассов IgG:** общий IgG 12.7 г/л, IgG1 60.5%, IgG2 34.0%, IgG3 3.2%, IgG4 2.3% (все в пределах нормы)
 - ЭКГ, рентгенография грудной клетки, черепа, таза, ЭХО-КГ, УЗИ аорты, УЗИ малого таза и периферических лимфоузлов – без патологии
 - **УЗИ брюшной полости:** конкременты желчного пузыря, печень и ПЖЖ без патологии, небольшая спленомегалия (140x65 мм). Почки: 116x47 и 101x45 мм, паренхима гиперэхогенная 17-20 мм. Небольшая дилатация ЧЛС: лоханки 14-5 мм, чашечки 8-12 мм, завитки нефростомы и стент в лоханках. Забрюшинные л/у не визуализируются. В забрюшинном пространстве определяются гипоэхогенные тяжистые структуры 6x12x15 мм, окружающие аорту и оба мочеточника
 - **УЗИ щитовидной железы:** правая доля 50x17x17 мм, левая доля 45x17x15 мм, перешеек 4 мм, эхогенность неоднородная, множественные узлы до 11x6 мм, региональные лимфоузлы до 12-14 мм, нормальной структуры
 - **УЗИ вен нижних конечностей:** варикоз поверхностных вен, ПТФС
 - **Трепанобиопсия костного мозга:** признаков лимфопролиферативного заболевания не найдено
-

Эндоскопическая биопсия забрюшинного образования:

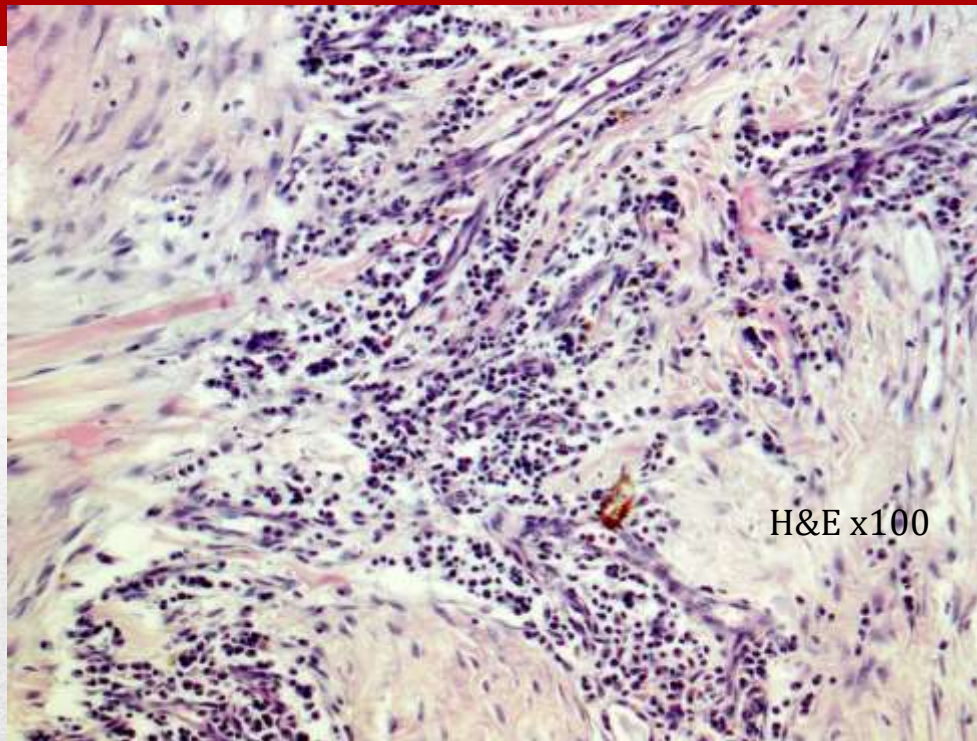
Светооптическое исследование с использованием окрасок: гематоксилин-эозин, PAS-реакция.

Материал представлен преимущественно грубоволокнистой фиброзной тканью с выраженными десмопластическими изменениями; с очаговой клеточной инфильтрацией, представленной лимфоцитами со значительной примесью плазматических клеток; с мелкоочаговыми периваскулярными скоплениями лимфоцитов и плазматических клеток в толще фиброзной ткани.

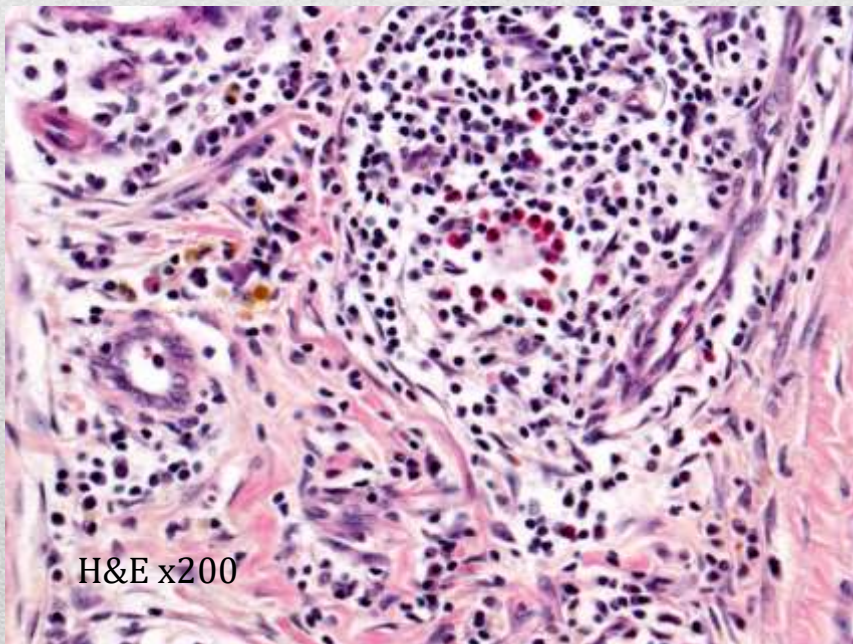
Иммуногистохимическое исследование выполнено на парафиновых срезах иммунопероксидазным методом с использованием антител к IgG IV класса, CD138, CD3, CD20.

В очаговом клеточном инфильтрате и периваскулярно определяется диффузная (80%) выраженная экспрессия CD20+, диффузная мультифокальная (40%) выраженная экспрессия CD138+ и очаговая (<20%) умеренная экспрессия CD3+. В большинстве представленных CD138-позитивных клеток определяется диффузная умеренная экспрессия IgG4+: 15-20 IgG4-позитивных плазмоцита в одном поле зрения при увеличении x400

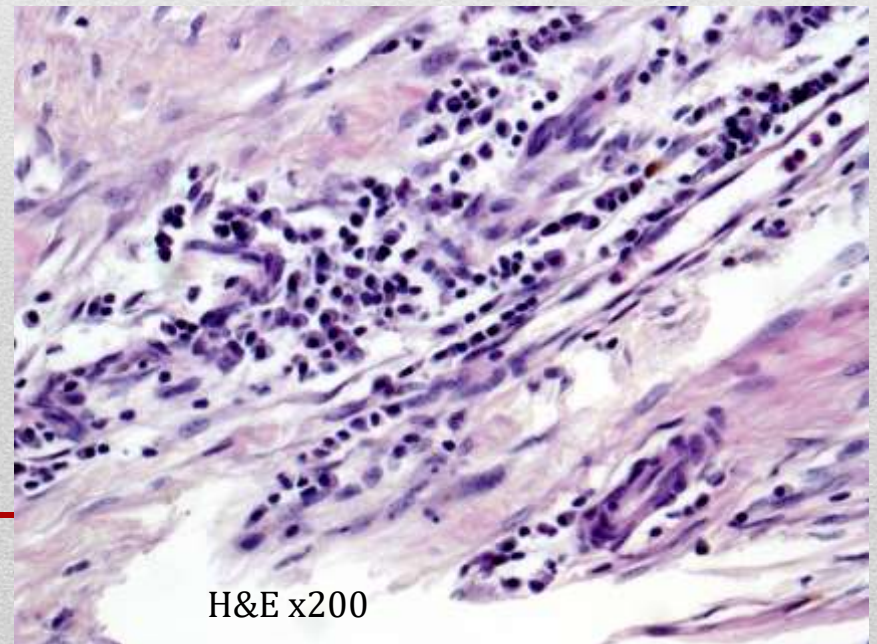
Заключение: *IgG4-ассоциированное поражение забрюшинного пространства с массивным десмопластическим фиброзом и очаговой, преимущественно В-клеточной, лимфоидной инфильтрацией с выраженной плазмочитарной трансформацией (CD20+, CD138+, IgG4+)*



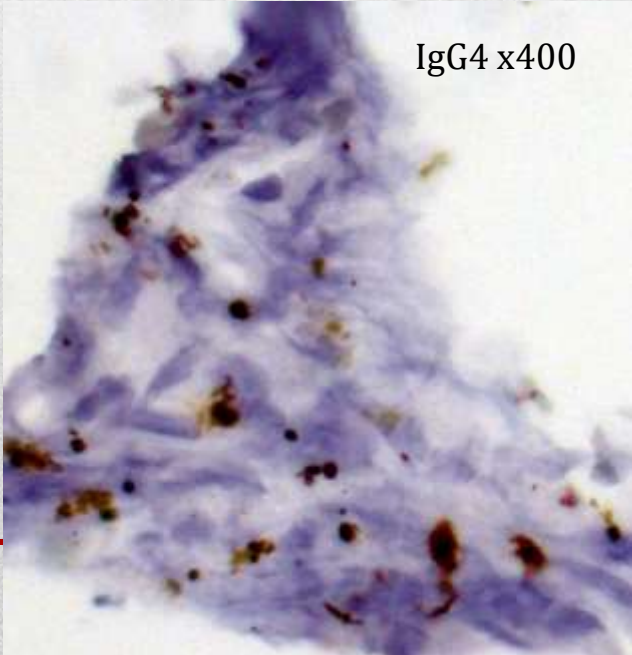
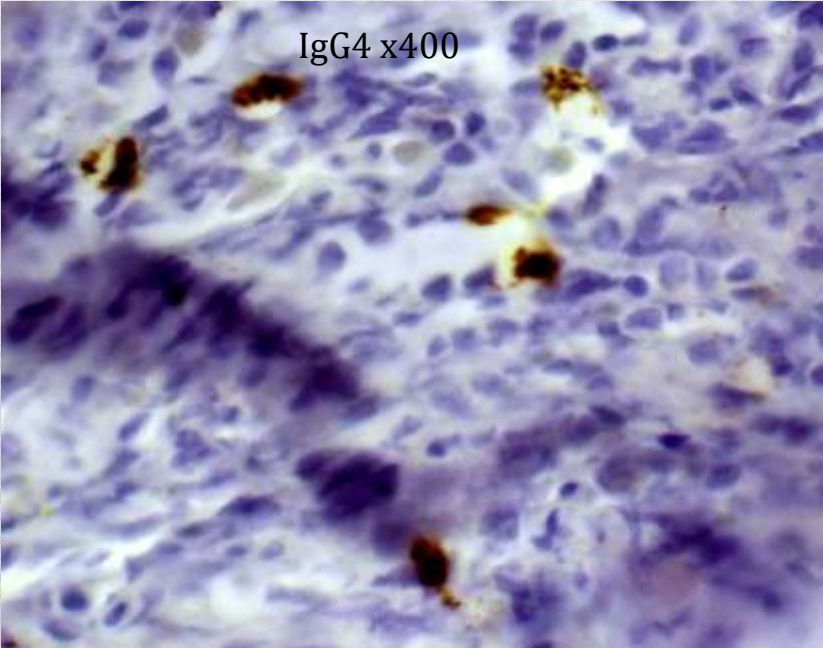
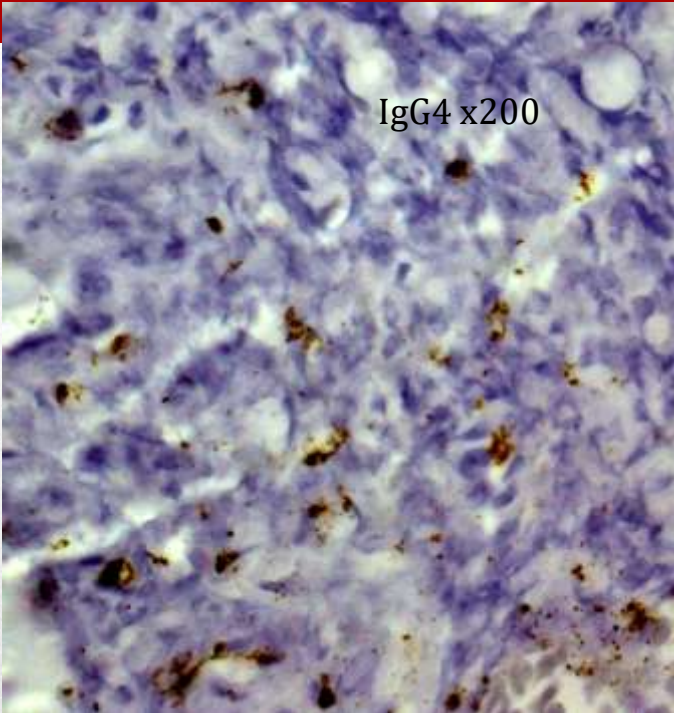
H&E x100

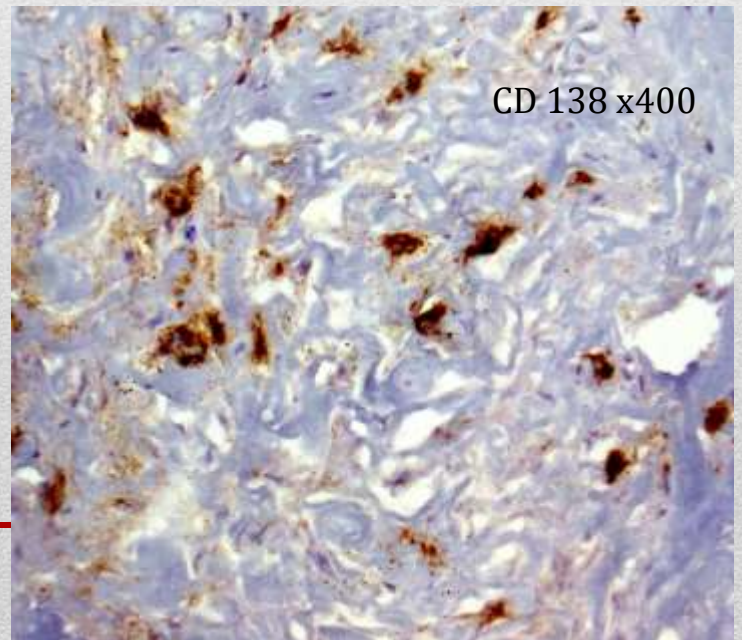
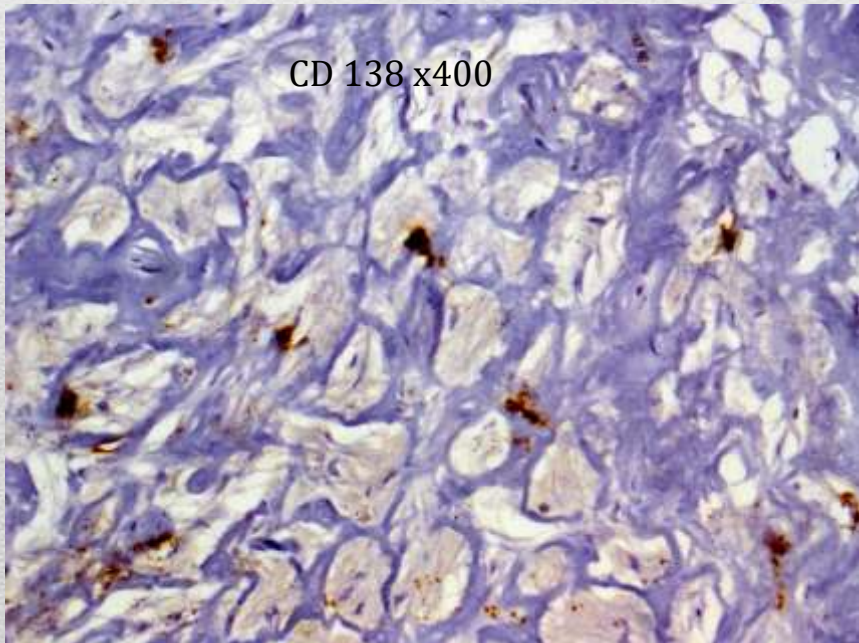
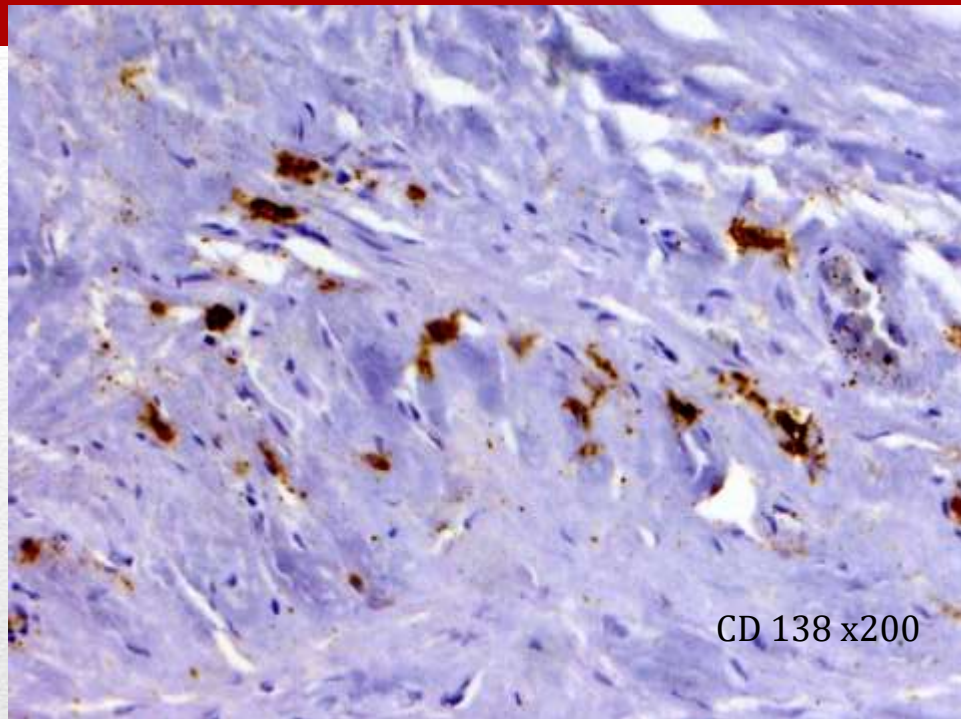


H&E x200



H&E x200





В ходе обследования пациентки с ретроперитонеальным образованием и двухсторонним гидронефрозом проводилась дифференциальная диагностика лимфосаркомы забрюшинного пространства и РПФ

Исключались возможные причины вторичного РПФ:

- Лекарственный анамнез – только омепразол
- Травмы, лучевую терапию – отрицает
- Хирургические вмешательства – только герниопластика и экстирпация матки по поводу фибромиомы
- Данных за аутоиммунные заболевания, хронические воспалительные заболевания, вирусные гепатиты, солидные опухоли, туберкулез – не получено

Выявлены:

- Узлы щитовидной железы (эутиреоз)
- Конкременты желчного пузыря
- Небольшая спленомегалия
- Парапротеинемия IgGκ

Дальнейший дифференциальный диагноз проводился между экстраорганный В-клеточной лимфомой и IgG4-ассоциированной болезнью:

- Трепанобиопсия костного мозга не подтвердила диагноз лимфопролиферативного заболевания
 - С другой стороны, уровень субкласса IgG4 в сыворотке также был нормальным
 - Данные биопсии забрюшинного образования – массивный десмопластический фиброз и очаговая, преимущественно В-клеточная лимфоидная инфильтрация с плазмноклеточной трансформацией (CD20+, CD138+, IgG4+), характерные для IgG4-ассоциированной болезни, позволили установить диагноз:
-

Клинический диагноз

Основное заболевание

IgG4-ассоциированная болезнь: ретроперитонеальный фиброз

Осложнения: Двусторонний уретерогидронефроз, состояние после стентирования левого мочеточника, ЧПНС справа. Постренальное ОПП в стадии частичного восстановления функции почек

Бессимптомная бактериурия

Сопутствующие заболевания: Язвенная болезнь ДПК, ремиссия, рубцовая деформация луковицы ДПК. ЖКБ, Хронический калькулезный холецистит, ремиссия. Варикозная болезнь н/к, 2 класс СЕАР. ХВН 1 ст. ПТФС

- ❑ По данным литературы повышение IgG4 в сыворотке наблюдается лишь у 60-70% больных с IgG4-ассоциированной болезнью и не обязательно требуется для подтверждения диагноза, нормальный уровень IgG4 не опровергает диагноз
 - ❑ У нашей пациентки РПФ был единственным проявлением болезни, не выявлены:
 - Аневризма аорты
 - Перикардит
 - Тиреоидит Риделя
 - Панкреатит
 - и другие возможные проявления IgG4-ассоциированной болезни
 - ❑ Конкременты желчного пузыря без признаков холецистита или холангита вероятно являются сопутствующей патологией, также как из узлы щитовидной железы с эутиреозом
 - ❑ Наиболее сложна для трактовки небольшая парапротеинемия IgGk
 - Обычно у больных с IgG4-ассоциированной болезнью выявляются поликлональные IgG4
 - С другой стороны, пациенты с IgG4-ассоциированной болезнью имеют повышенный в 3.5 раза риск онкопатологии по сравнению с общей популяцией
 - Описаны случаи экстранодальной MALT-лимфомы, болезни Кастлемана и POEMS в сочетании с IgG4-болезнью
 - Еще в 80-е годы при исследовании субклассов IgG у пациентов с множественной миеломой и с моноклональной гаммапатией неопределенного значения (МГНЗ) было показано, что IgG4-миелома составляет 2–8% всех IgG-плазматочных новообразований
 - Исследование пациентов с IgG миеломой выявило, что случаи IgG4 миеломы составили 4% (6 из 158). При этом у 2 из 6 таких больных картине множественной миеломы предшествовала фаза МГНЗ или тлеющей миеломы. Ни у кого из этих пациентов не была диагностирована IgG4-ассоциированная болезнь, но у 1 был панкреатит, у 1 – хронический синусит, и у 2 – некротизирующий фасциит
 - Еще в одном исследовании показано, что полоска, определяемая при электрофорезе как M-градиент, у больных с IgG4-ассоциированной болезнью, может содержать поликлональные IgG при применении методов иммунофиксации и иммуносубтракции
 - У нашей больной данных за множественную миелому не получено, но у нее имеется моноклональная гаммапатия IgGk, подтвержденная иммунофиксацией
-

- ❑ Согласно действующему консенсусу по лечению IgG4-ассоциированной болезни, с 11.08.2015 начато лечение преднизолоном в дозе 40 мг/сутки внутрь (после курса антибактериальной терапии по поводу ИМП)
 - ❑ Состояние улучшилось, в течение последующих 2,5 лет доза преднизолона постепенно снижена до 6,25 мг/сутки, неоднократно производились замены стента и нефростомического дренажа, курсы антибактериальной терапии
 - ❑ В 2017г. нефростомический дренаж справа удален, установлен мочеточниковый стент, мочеточниковый стент слева удален, восстановилось самостоятельное мочеиспускание.
 - ❑ При последнем обследовании (февраль 2018г.):
 - Нв 147 г\л
 - Креатинин 158 мкмоль/л
 - Иммунохимическое исследование сыворотки крови – без принципиальной динамики
 - УЗИ и КТ: положительная динамика - уменьшение размеров забрюшинного образования
-

Больная М., 1943 г.р.

Анамнез:

- Много лет артериальная гипертензия, макс. АД 190/100, адаптирована к АД 140/90, постоянно принимает микардис, кораксан, дилтиазем, капотен, тромбоАСС
 - В 1998г. оперативное лечение по поводу узлового, получает Л-тироксин 75мкг/сут.
 - В это же время появились участки гиперпигментации на коже передней брюшной стенки, установлен диагноз **склеродермии** (кожная форма), 2 раза в год получала курсами пенициллин и витамины
 - Около 10 лет СД 2 типа, получает метформин, диабетон
 - В 2007г появилась заложенность носа, диагностированы **полипы носа**, произведена полипэктомия
 - В дальнейшем заложенность носа сохранялась, пользовалась сосудосуживающими каплями, на которые периодически отмечалась аллергическая реакция в виде зудящих высыпаний на коже туловища, конечностей
 - С 2010г приступы удушья, диагностирована **бронхиальная астма**, назначен симбикорт. Непереносимость салицилатов отрицает.
-

- С лета 2016г. Стала терять в весе (за 10 месяцев на 8кг), появился зуд кожи
 - С осени 2016г. появились боли в тазобедренных суставах, больше левом. Диагностирован левосторонний коксартроз 2-3ст., грыжи МПД L3-L4-L5. Получала хондроксид, кетонал, диклофенак без существенного улучшения
 - В декабре 2016г лечение ЛОР отделении по поводу рецидива полипов носа, полипозного риносинусита, выполнена эндоскопическая полипосинусотомия
 - С января 2017г появились отеки н/к, обследована амбулаторно:
 - ✓ Нв 140г/л, Л 9,1тыс/мкл, Тр 337тыс/мкл, с/я 46%, эоз 26%, лц 16%, СОЭ 17мм/ч, гликозилированный Нв 5,6%
 - ✓ В ан. мочи у.в. 1020, белок 1,0г/л, Л 1-2, Эр 0-2 в п\зр
 - ✓ УЗДС вен н/к - данных за тромбоз нет
 - ✓ Р-графия ОГК – пневмосклероз
 - ✓ ПЭТ, совмещенная с мультисрезовой спиральной КТ: убедительных данных о наличии активной специфической ткани не получено. **Изменения в единичном правом надключичном и медиастинальных лимфоузлах,** вероятнее всего, обусловлены активным воспалительным процессом (саркоидоз?). Целесообразна верификация. Признаки полисинусита. Воспалительные изменения в небных миндалинах. Состояние после правосторонней гемитиреоидэктомии. Двусторонний плевропневмофиброз. Умеренный жировой гепатоз. Липоматоз поджелудочной железы. Выраженные воспалительные изменения в кишечнике
 - В начале марта 2017г. - резкое снижение слуха, периодическая осиплость голоса, диагностирован **двусторонний тубоотит**, смешанная тугоухость 2ст.
-

В связи с изменениями в ан. мочи направлена к нефрологу, госпитализирована в нефрологическое отд. ГКБ им. С.П. Боткина 15.03.2017

Жалобы при поступлении на отеки нижних конечностей, снижение слуха, заложенность носа, кожный зуд, боли в тазобедренных суставах, похудание, общую слабость

Объективно: состояние средней тяжести. В сознании, контактна, адекватна. Слух снижен. Рост 158см, вес 58кг. Умеренные отеки н/конечностей. Следы расчесов на коже туловища, конечностей. Участки гиперпигментации на коже передней брюшной стенки. В лёгких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. АД 135/80 мм рт.ст., ЧСС 76 в мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Стул - склонность к запорам. Поясничная область безболезненная. Диурез до 2 л/сутки

Л x10 ⁹ /л	Эр x10 ¹² /л	Нв (г/л)	Тр x10 ⁹ /л	нейтр %	лц %	мон %	эоз %	СОЭ мм/ч
8.12	4.3	134	315	37.1	20.9	8.3	30.1	60
9.14	4.4	128	317	37.5	18.9	8.6	32.6	74

Цвет	Отн.пл.	рН	Белок г/л	Гл-за	Л	Эр	Цилиндры
желт	1010	6.0	5.98	-	5-7	ед	ед
желт	1020	6.0	7.43	-	3-5	5-7	1-2
СЭБ	11,6 г/сутки						

Билирубин мкмоль/л	6	4
Мочевина ммоль/л	3.4	2.9
Креатинин мкмоль/л	86	83
Глюкоза ммоль/л	4.71	5.03
Холестерин ммоль/л	10.08	8.49
АЛТ у/л	13	12.9
АСТ у/л	30	21
Щелочная фосфатаза у/л	209	174
ГГТП у/л	31	29
ЛДГ у/л	281	244
Сыв.железо мкмоль/л	9.7	
Мочевая к-та мкмоль/л	317	316
Калий ммоль/л	4.09	4.3
Натрий ммоль/л	141	140
Хлор ммоль/л	106	111
Фосфор ммоль/л	1.32	
Кальций общ. ммоль/л	2.08	2.03
О.белок г/л	51	53,9
Альбумин г/л	21	23.3
Трансферрин мг/дл	141	
Ферритин нг/мл	43.5	
Сатурация трансферина%	27	
рН		7.2

- Общий белок 47 г/л. Альбумины 19.6 г/л- 41.6%; глобулины: альфа1 2.2 г/л- 4.7 %, альфа2 9.9 г/л - 21.1 %, бета 1 2.8 г/л – 6.0%, бета2 5.5 г/л-11.6 %, гамма 7.1 г/л – 15.0 %
 - ТЗсв. 3.98 пмоль/л, Т4св.13.6 пмоль/л, ТТГ 2.17 мкМЕ/мл
 - Гликозилированный Нв 5,1%
 - IgA 3.98 г/л (0,7-4г/л); IgM 0.44 г/л (0,4 -2,3г/л); IgG 7.75 г/л (7-16г/л).
 - Ат к дДНК 12.80 (0-25ме/мл), РФ 3.3 мЕ/мл, АСЛО 6.0мЕ/мл, СРБ 0.9 мг/л, С3 1.61г/л, С4 0.57 г/л, криоглобулины отр., рANCA к МРО 0,8ед/мл (0,0-5,0), сANCA 0,9ед/мл (0,0-5,0), анти-центромерные а/т 0,1ед/мл (0-10), ат к Scl-70 0,1 ед/мл(0-25,0), ат к RNT 0,1ед/мл (0-25,0).
 - Анализ крови на антитела к антигенам эхинококка, токсокар, ascaris lumbricoides - отр.
 - Анализ кала на яйца гельминтов и простейших - отр.
 - ЭКГ. Синусовый ритм, ЧСС 65 в 1 мин, горизонтальное положение ЭОС.
 - Rg органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных теней в легочной ткани не отмечается. Легочный рисунок с обеих сторон усилен за счет сосудистого компонента. Корни фиброзно уплотнены. Контуры диафрагмы четкие. сердце и крупные сосуды в пределах нормы. Выпота и свободного газа плевральные полости не содержат. По легочным полям без очаговых и инфильтративных изменений. Корни структурны, не расширены. Срединная тень не смещена, сердце не расширено. Синусы свободны. Купол диафрагмы четкий
 - КТ органов грудной клетки: Эмфизема. Диффузный пневмосклероз. Узелковый пневмофиброз. Кальцинат в корне правого легкого. Аорто-коронаросклероз. Медиастинальная, подмышечная количественная лимфаденопатия
 - Консультация ЛОР-врача: Паралич правой половины гортани. Двусторонний евстахиит. Полипозный риносинусит
 - Консультация дерматолога: пруригинозная распространенная экзема
-

- УЗИ органов брюшной полости и почек: Диффузные изменения печени, поджелудочной железы. Диффузные изменения обеих почек
 - УЗИ периферических лимфоузлов: околоушные, задние шейные, надключичные, подключичные, подмышечные справа и слева не лоцируются, подчелюстные справа – единичный 16x7мм, югулярные справа несколько отдельных до 10*4мм, паховые справа единичный 21*6мм. Контуры ровные, четкие. Эхогенность снижена, дифференциация на центральную и периферическую части сохранен, с гипоэхогенной периферической частью. структура всех л/у одинакова.
 - УЗИ щитовидной железы и регионарных лимфоузлов: Состояние после резекции правой доли щитовидной железы. Рецидив узлового зоба. В проекции паращитовидных желез дополнительных структур не визуализировано.
 - ЭХО-КГ: Размеры камер сердца не изменены. Миокард ЛЖ не утолщен. Зон нарушения локальной сократимости левого желудочка не выявлено. Уплотнение стенок аорты, фиброзного кольца аортального и митрального клапанов и створок аортального клапана у основания без ограничения их подвижности. При ДОППЛЕРКГ нарушение диастолической функции левого желудочка 1 тип, патологических потоков не выявлено, признаков легочной гипертензии не выявлено. жидкости в полости перикарда не выявлено. Показатели сократительной функции миокарда в пределах нормы
 - Рентгеноскопия желудка: Штопорообразный пищевод
 - ЭГДС: Недостаточность кардии. Хронический гастрит
 - Дифф.диагноз: Синдром Чарга-Стросс в сочетании со склеродермией? Саркоидоз? Лимфопролиферативное заболевание?
 - Выполнена биопсия почки
-

Биопсия почки №БП 18501-504 от 23.03.2017г.

Световая микроскопия. Проведены окраски: Г-Э, ШИК-реакция, трихром по Масону.

В препарате 16 клубочков, 1 из которых полностью склерозирован. Клубочки заметно увеличены в размерах, стенки капиллярных петель немного утолщены, одноконтурные. В части клубочков отмечается небольшое расширение мезангия без выраженной пролиферации мезангиоцитов. Не большой очаговый склероз интерстиция и атрофия канальцев, занимающие около 10-15% площади почечной паренхимы. Интерстициальная инфильтрация практически отсутствует. Артерии – без особенностей. Артериолы – имеется профиль приносящей артериолы с инсудативными изменениями по типу судэндотелиального нодулярного артериологиалиноза.

Иммунофлюоресценция.

IgG - периферия капиллярных петель фокально мелкогранулярно ++; тубулярные базальные мембраны+

IgA - негативно

IgM - негативно

C3 – то же, что IgG++

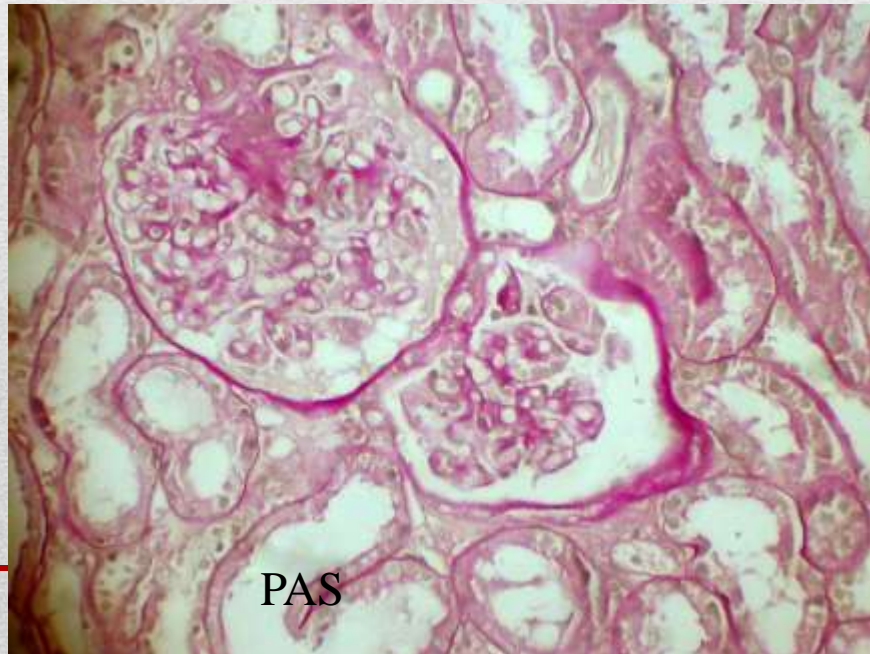
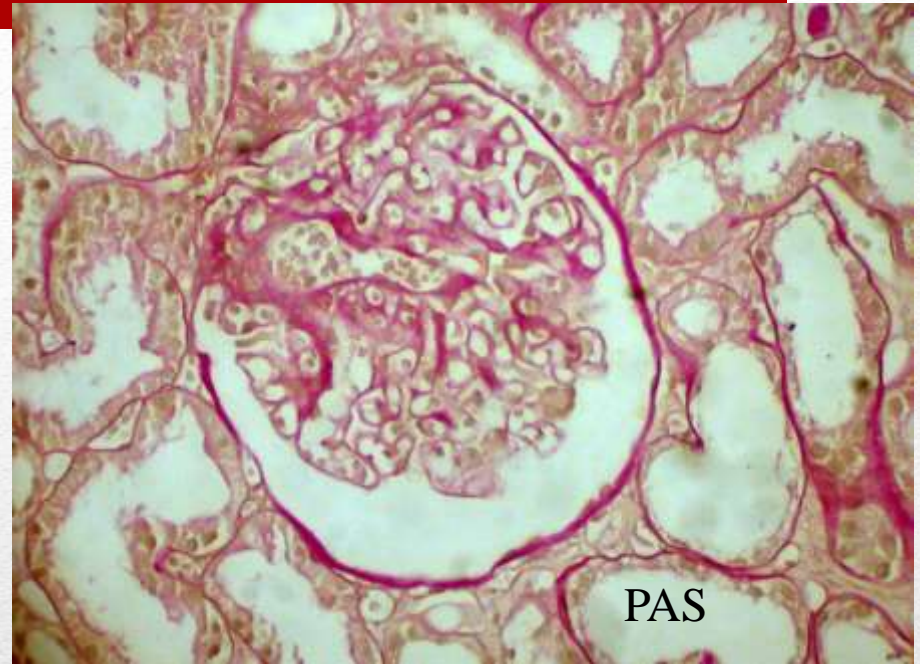
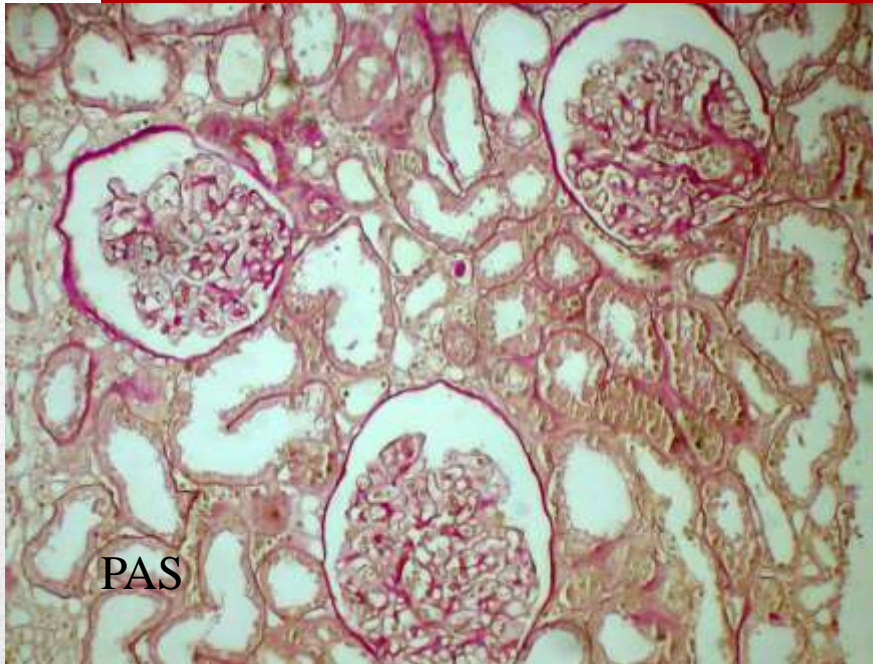
C1q – негативно

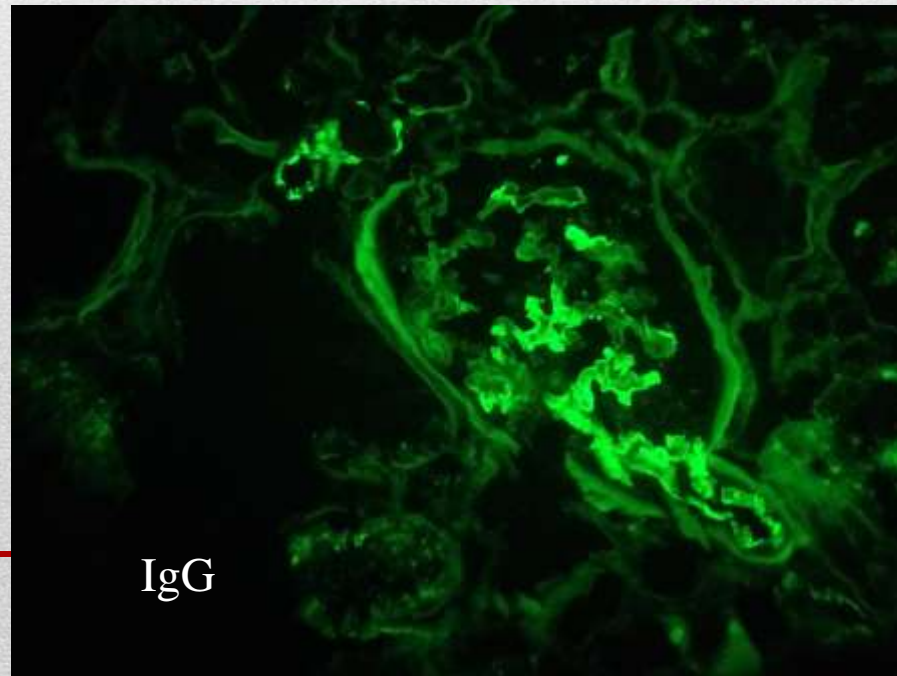
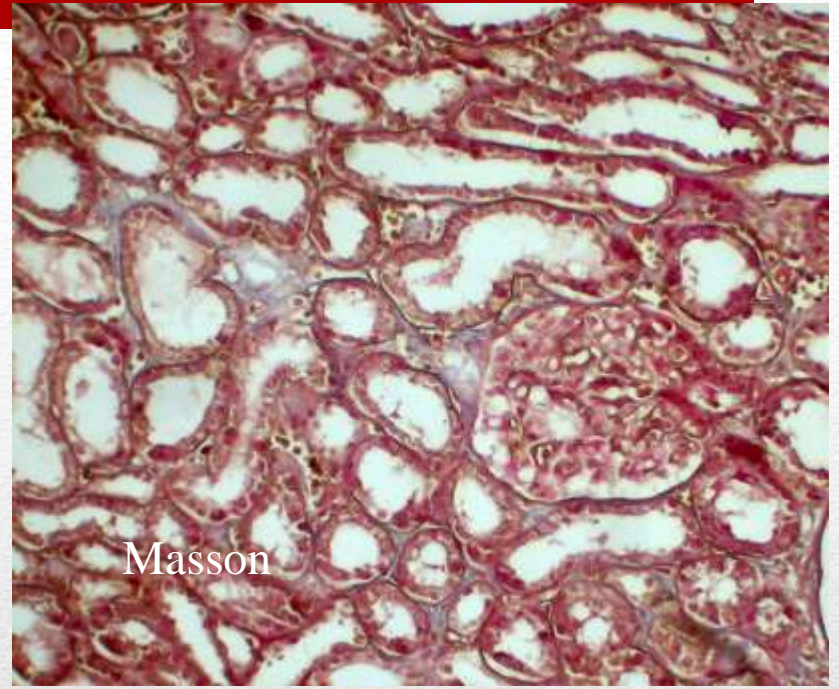
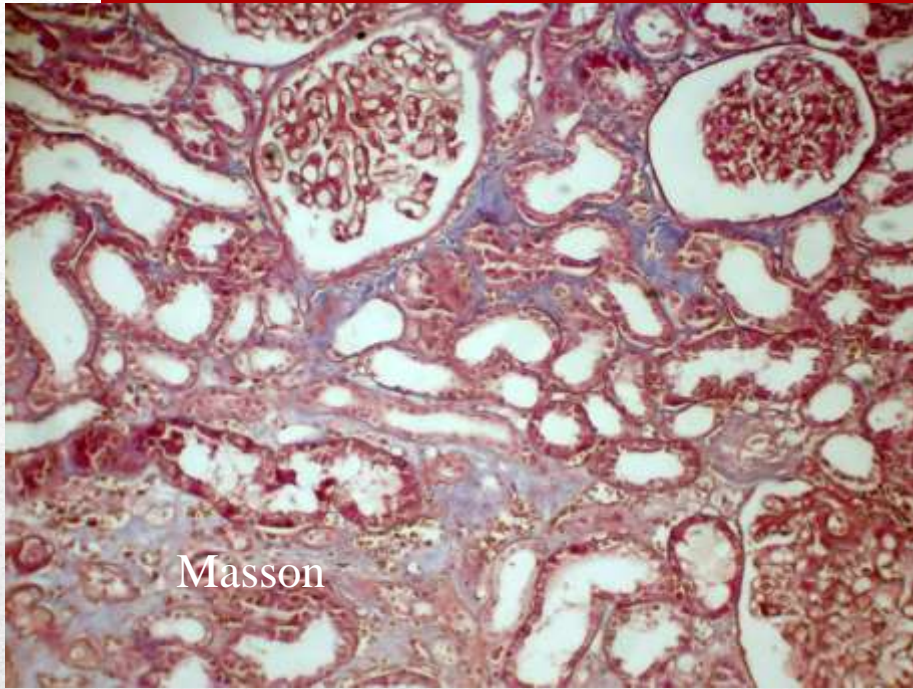
Каппа – то же, что IgG++

Лямбда – то же, что IgG++

Фибрин - негативно

Заключение: Мембранозная нефропатия 1ст. Ранние признаки диабетической нефропатии.





Антитела к рецепторам фосфолипазы 2А типа <1:10 (норма <1:10)

Консультация гематолога: Причина эозинофилии на сегодняшний день не ясна. Необходимо исключить миелопролиферативные заболевания (с реанжировкой генов PDGFR α , PDGFR β и FGFR1

Генетические маркеры эозинофилии (FIP1L1–PDGFR α , ETV6-PDGFR β) - отрицательные

Консультация фтизиатра: Совокупность результатов обследования не позволяет связать имеющиеся рентгенологические и клинико-лабораторные симптомы с саркоидозом. Имеют место следы спонтанно излеченного в детском возрасте туберкулеза, что следует учесть при необходимости проведения иммуносупрессивной терапии

Субклассы IgG: IgG общ 6,5г/л (норма 7,6-18,8). IgG-1 1,1г/л (норма 4,9-11,4)/16,9% (норма 60,0-66,0); IgG-2 3,3г/л (норма 1,5-6,4)/50,8% (норма 20,0-30,0); IgG-3 0,2г/л (норма 0,2-1,1)/ 3,1% (норма 5,0-8,0); **IgG-4 1,9г/л** (норма 0,08-1,4)/**29,2%** (норма 4,0-5,0)

Клиническое суждение:

Пациентка старческого возраста с указаниями в анамнезе на кожную форму склеродермии, полипы носа, бронхиальную астму, узловую зоб, обследована по поводу нефротического синдрома в сочетании с гиперэозинофилией

По данным биопсии почки выявлена мембранозная нефропатия

Титр антител к рецепторам фосфолипазы А2 не повышен

Выполнялся расширенный поиск причин вторичной МН

Опухолевой патологии пищевода, желудка, легких не найдено; инфекционная и паразитарная патологии исключены; данных за СКВ, системную склеродермию не получено; диагноз саркоидоза не подтвержден; отвергнут диагноз миелопролиферативного заболевания

С учетом морфологического варианта нефропатии, поражения легких, щитовидной железы и гиперэозинофилии заподозрена IgG4-ассоциированная болезнь

Выполнено исследование субклассов IgG, выявлено повышение IgG4 до 29% (6 норм)

Таким образом, диагноз IgG4-ассоциированной болезни серологически подтвержден, начата терапия преднизолоном в дозе 40мг/сутки, уменьшился кожный зуд, нормализовалось количество эозинофилов – 2,8%, улучшился аппетит, частично регрессировали отеки

Клинический диагноз

Основное заболевание: IgG4-ассоциированная болезнь с поражением почек (мембранозная нефропатия, ХБП 3а ст - pСКФ 57мл/мин по формуле СКД-ЕРІ); поджелудочной железы, щитовидной железы, легких, лимфатических узлов, кожи, ЛОР-органов (сахарный диабет, бронхиальная астма, полипозный риносинусит; двухсторонний евстахиит; парез левой половины гортани; гиперэозинофильный синдром; лимфаденопатия; узловой зоб)

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь 2ст, 3ст, 4 риск ССО. Недостаточность кардии. Хронический гастрит.

Через 3 месяца от начала терапии

Л x10 ⁹ /л	Эр x10 ¹² /л	Нв (г/л)	Тр x10 ⁹ /л	нейтр %	лим ф %	мон %	эоз %	СОЭ мм/ч
11.31	4,36	124	319	67	20.7	9,4	1,2	83

Суточная протеинурия 4,624 г/сутки. Белок в моче 2,72 г/сутки,
диурез 1,7 л/сутки

Билирубин мкмоль/л	6
Мочевина ммоль/л	7,9
Креатинин мкмоль/л	117,7
Глюкоза ммоль/л	12,23
Холестерин ммоль/л	12,34
АЛТ у/л	24
АСТ у/л	22
ГГТП у/л	128
Амилаза у/л	67
ЛДГ у/л	326
Сыв.железо мкмоль/л	10,9
Мочевая к-та мкмоль/л	476
Калий ммоль/л	5,1
Натрий ммоль/л	137
Хлор ммоль/л	101
Фосфор ммоль/л	1,47
Кальций ммоль/л	2,01
О.белок г/л	46
Альбумин г/л	22

НвА1с 7,8% (норма 4-6,2)

Суточная моча на глюкозу 28.22 ммоль/сутки, глюкоза в моче 16,6 ммоль/л, диурез 1,7 л/сутки

- ❑ Достигнута ремиссия части внепочечных проявлений, однако НС сохранялся, в связи с декомпенсацией сахарного диабета назначен инсулин, начато снижение дозы преднизолона, к терапии добавлен циклоспорин-А в дозе 150 мг/сутки (достигнута концентрация С-0 104нг/мл)
 - ❑ При последнем обследовании в апреле 2018г. – доза преднизолона снижена до 5 мг/сутки, получает циклоспорин А 150 мг/сутки
 - ❑ Достигнута частичная ремиссия нефротического синдрома
 - ❑ Креатинин крови 147 мкмоль/л
 - ❑ Диабет компенсирован
 - ❑ Экстраренальных проявлений нет
 - ❑ Доза циклоспорина А снижена до 100 мг/сутки
-

Клинические проявления	Количество больных	%
Ретроперитонеальный фиброз	6	75
Мембранозная нефропатия	1	12.5
Тубулоинтерстициальный нефрит	1	12.5
Склерозирующий аортит и периаортит	2	25
Тиероидит Риделя	2	25
Интерстициальный пневмонит	2	25
Поражения кожи	2	25
Панкреатит	2	25
Воспалительный псевдотумор печени	1	12.5
Воспалительный псевдотумор орбиты	1	12.5
Склерозирующий сиаладенит	1	12.5
Склерозирующий дакриоаденит	1	12.5
Поражение носоглотки	1	12.5
Повышение уровня IgG4 в крови	7	87.5
Эозинофилия	3	37.5