

Клиническая характеристика IgG4-ассоциированной болезни

Межрегиональная научно-практическая конференция «Междисциплинарные вопросы нефрологии и ревматологии», посвященная 80-летию КрасГМУ
VIII региональная конференция РДО в Сибирском Федеральном Округе
и V Енисейский форум ревматологов

Красноярск
9 сентября 2022
Е.В. Захарова

Раскрытие конфликта интересов –
конфликт интересов отсутствует



- ❑ IgG4-ассоциированная болезнь как нозологическая форма выделена в 2003 году
- ❑ Отдельные органные проявления были описаны еще в начале XX века, но системный характер заболевания и специфические особенности открыты лишь около 20 лет назад
- ❑ Известные ранее заболевания, являющиеся или могущие являться частью спектра IgG4-ассоциированной болезни:

- Болезнь Микулича
- Опухоль Кюттнера
- Тиреоидит Риделя
- Эозинофильный ангиоцентрический фиброз
- Мультифокальный фибросклероз
- Лимфоплазмочитарный склерозирующий панкреатит/аутоиммунный панкреатит
- Воспалительный псеводтумор
- Фиброзирующий медиастенит
- Склерозирующий мезентерит
- Ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда)
- Периаортит/периартерит
- Воспалительная аневризма аорты
- Псевдолимфома кожи
- Идиопатический гипертрофический пахименингит
- Идиопатический тубулоинтерстициальный нефрит
- Идиопатический гипокомплементемический тубулоинтерстициальный нефрит с распространенными тубулоинтестинциальными депозитами
- Идиопатический фиброз шеи

□ Варианты наименований

- **IgG4-связанная болезнь**
- **IgG4-ассоциированная болезнь**
- IgG4-связанное системное заболевание
- IgG4-связанное склерозирующее заболевание
- IgG4-связанное системное склерозирующее заболевание
- IgG4-связанное аутоиммунное заболевание
- Гипер-IgG4-болезнь
- IgG4-позитивный мультиорганный лимфопролиферативный синдром
- Системный IgG4-связанный плазмоцитарный синдром
- IgG4-синдром

Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. (2012) A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. Mod Rheumatol; 22(1):1-14.

Cheuk W, Chan JK (2012) IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. Adv Anat Pathol; 17(5):303-332.

Carruthers MN, Stone JH, Khosroshahi A (2012). The latest on IgG4-RD: a rapidly emerging disease. Curr Opin Rheumatol;24:60–69.

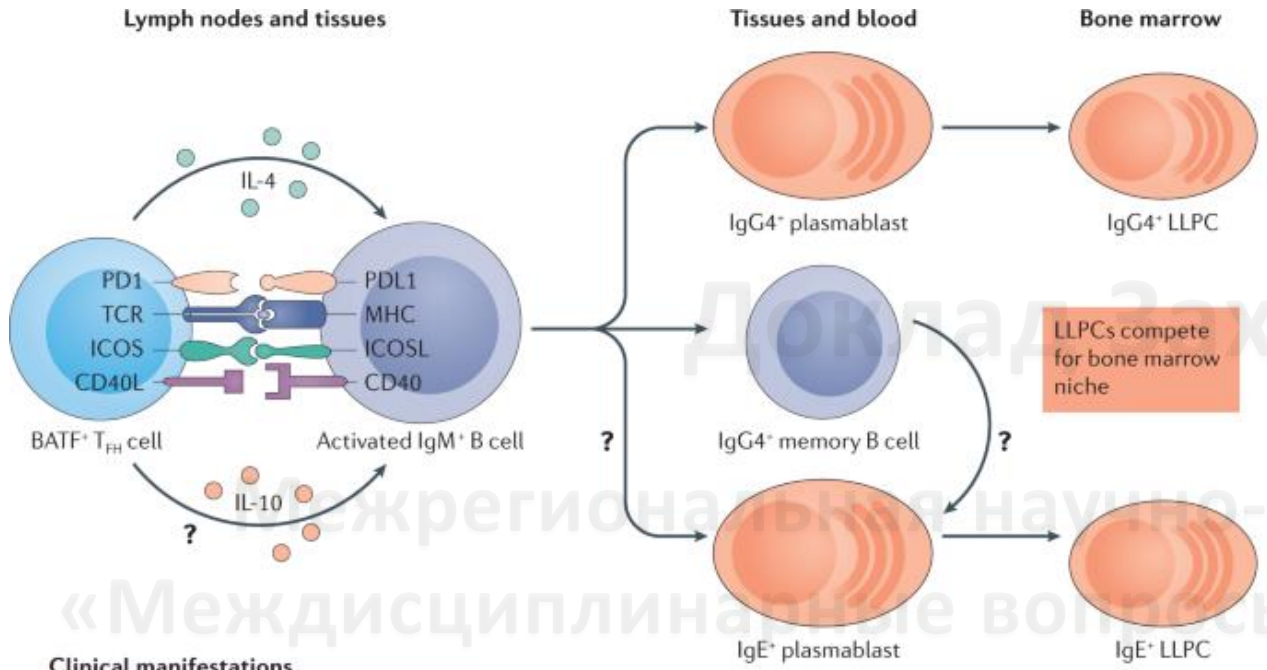
Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V et al. (2012) Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations Arthritis and rheumatism; 64 (10):3061-3067

- ❑ IgG4-ассоциированная болезнь в настоящее время рассматривается как иммуно-медиированное фибровоспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся инфильтрацией IgG4-позитивными плазмócитами и фиброзом с образованием характерных опухолевоподобных изменений многих вовлеченных органов
- ❑ В образовании воспалительных масс и фиброзе тканей принимают участие M2 макрофаги, активированные В-лимфоциты, CD4⁺ цитотоксические Т-лимфоциты и фибробласты
- ❑ IgG4 представляет собой бивалентный блокирующий иммуноглобулин, не фиксирующий комплемент, не связывающийся с Fcγ рецепторами, и выступающий скорее как иммуномодулятор, нежели чем как воспалительное антитело
 - Важную роль в патогенезе играют нарушения как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа
 - Показано, что аномальный адаптивный иммунный ответ медируется Т-хелперами 2 типа, регуляторными Т-лимфоцитами, CD4⁺ цитотоксичными Т-лимфоцитами, фолликулярными Т-хелперами, фолликулярными регуляторными Т-клетками, PD-1hiCXCR5-периферическими Т-хелперами, некоторые популяции В-клеток также участвуют в патогенезе, активируя CD4⁺ цитотоксические Т-лимфоциты. CD4⁺ цитотоксические Т-лимфоциты преобладают в иммунно-клеточном инфильтрате
 - Патогенетическая роль врожденного иммунного ответа определяется активацией макрофагов, мастоцитов, базофилов, комплемента и плазмócитоидных дендритных клеток, что ведет к выработке различных цитокинов
 - Отмечено сходство между IgG4-ассоциированной болезнью и аллергическими реакциями, у многих пациентов повышен уровень IgE и имеется эозинофилия как в тканях, так и в крови, и инфильтрация вовлеченных органов IgE-праймированными мастоцитами
 - Идентифицированы связанные с Т-хелперами 2 «аллергоподобные» пути aberrантной иммунной активности, которые могут вносить вклад в тканевое воспаление и фиброз: активация Т-хелперов 2 (IL-13 и IL-33), образование плазматических клеток, секретирующих IgG4 и IgE (BAFF, IL-4 и IL-13), рекрутирование/активация эозинофилов в тканях (IL-5) и мастоцитов (IL-9), фиброз тканей (TGF-β).

Liu C, Zhang P, Zhang W. Immunological mechanism of IgG4-related disease. (2020) *Journal of Translational Autoimmunity*. 3: 100047

Michailidou D, Schwartz DM, Mustelin T and Hughes GC (2021) Allergic Aspects of IgG4-Related Disease: Implications for Pathogenesis and Therapy. *Front. Immunol.* 12:693192

Perugini CA, Stone JH. (2020) IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol* 16:702–714



Clinical manifestations

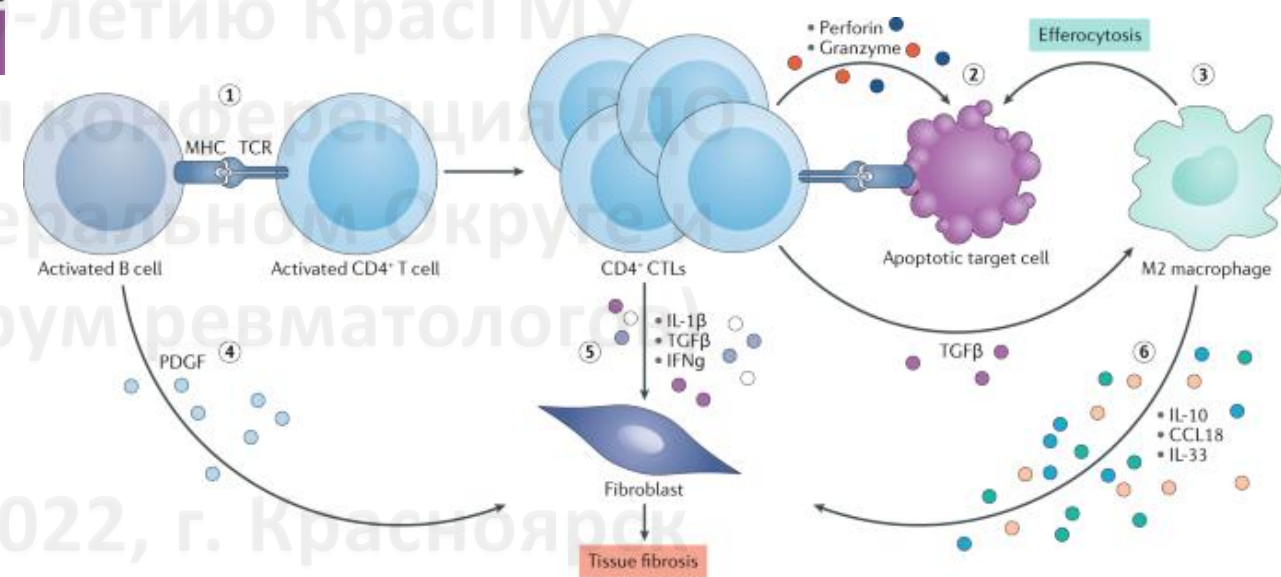
T_H cell and B cell expansion contributes to lymphadenopathy (SLOs) and organ enlargement (TLOs)

Clinical manifestations

- Raised serum IgG4 and IgE
- IgG4 and IgE autoantibodies

Clinical manifestations

Incomplete decline in serum IgG4 post-RTX



Clinical manifestations	Histopathology
<ul style="list-style-type: none"> • Tumor-like soft tissue mass • Organ enlargement 	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphoplasmacytic infiltrate • Storiform fibrosis

Perugino CA, Stone JH. (2020) IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. *Nat Rev Rheumatol* 16:702–714

□ Наиболее характерные проявления:

- Опухолевидный отек вовлеченных органов
- Лимфоплазмочитарная инфильтрация тканей с преобладанием IgG4-позитивных плазматических клеток и CD4-позитивных Т-лимфоцитов
- Небольшая эозинофилия тканей
- «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

Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, Sekigami Y, Carruthers M et al. (2014) De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*; 134 (3):679-687

Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della Torre E et al. (2015) Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis*; 74 (1):190-195.

09-10 сентября 2022, г. Красноярск

Основные органно-мишени и варианты 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/периартерит, 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

Pieringer H, Parzer I, Wöhrer A, et al. (2014) IgG4- related disease: an orphan disease with many faces. Orphanet Journal of Rare Diseases; 9:110-124

В рамках IgG4-ассоциированной болезни в настоящее время рассматривают:

Поджелудочная железа	Аутоиммунный панкреатит 1 типа (IgG4-ассоциированный панкреатит)
Глаза	IgG4-ассоциированное поражение глаз – общий термин, объединяющий периокулярные проявления болезни:
<i>Слезные железы</i>	<i>IgG4-ассоциированный дакриoadенит)</i>
<i>Мягкие ткани орбиты (воспалительный псевдотумор орбиты)</i>	<i>IgG4-ассоциированное воспаление орбиты (или IgG4-ассоциированный воспалительный псевдотумор орбиты)</i>
<i>Глазная мускулатура</i>	<i>IgG4-ассоциированный миозит глазничных мышц</i>
<i>Орбита с вовлечением множества анатомических структур</i>	<i>IgG4-ассоциированное пан-орбитальное воспаление (включает поражение слезных желез, мышц, и другие возможные внутриорбитальные поражения)</i>
Слюнные железы: околоушные и подчелюстные (опухоль Кюттнера)	IgG4-ассоциированный сиалоаденит, или, по отдельности, IgG4-ассоциированный паротит или IgG4-ассоциированная болезнь подчелюстных желез
Слезные и слюнные железы (болезнь Микулича)	IgG4-ассоциированный дакриoadенит и сиалоаденит
Мягкие мозговые оболочки	IgG4-ассоциированный пахименингит
Гипофиз	IgG4-ассоциированный гипофизит с гипопитуитаризмом
Щитовидная железа (тиреоидит Риделя)	IgG4-ассоциированное заболевание щитовидной железы
Аорта	IgG4-ассоциированный аортит/периаортит
Артерии	IgG4-ассоциированный периартерит
Средостение	IgG4-ассоциированный медиастенит

В рамках IgG4-ассоциированной болезни в настоящее время рассматривают:

Забрюшинное пространство (болезнь Ормонда)	IgG4-ассоциированный ретроперитонеальный фиброз
Мезентериальное пространство	IgG4-ассоциированный мезентерит
Кожа	IgG4-ассоциированные заболевания кожи (псевдолимфомы кожи с поражением кожи лица, черепа, шеи, ушей)
Лимфатические узлы	IgG4-ассоциированная лимфаденопатия
Желчевыводящие пути	IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит
Желчный пузырь	IgG4-ассоциированный холецистит
Печень	IgG4-гепатопатия (поражение печени не связанное непосредственно с поражением билиарного тракта), воспалительные псевдотуморы печени
Легкие	IgG4-ассоциированное заболевание легких, воспалительные псевдотуморы легких
Плевра	IgG4-ассоциированный плеврит
Перикард	IgG4-ассоциированный перикардит
Почки	IgG4-ассоциированные заболевания почек с уточнением: IgG4-ассоциированный тубулоинтерстициальный нефрит, IgG4-ассоциированная мембранозная нефропатия, IgG4-ассоциированный пиелит
Грудные железы	IgG4-ассоциированный мастит, воспалительные псевдотуморы грудных желез
Простата	IgG4-ассоциированный простатит

Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. (2015) IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol*; 67:2466-2475.

Sthoeger Z, Asher I, Rosenberg-Bezael S and Mahlab-Guri K (2012) Immunoglobulin G4 and related diseases. *IMAJ*; 14: 642-645

Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V et al. (2012) Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations *Arthr Rheum*; 64 (10):3061-3067


- ❑ Диагноз IgG4-ассоциированной болезни должен быть заподозрен у пациентов с одним или более из вышеуказанных 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
- ❑ Для установки диагноза клинические данные, гистологические признаки («муаровый фиброз, облитерирующий флебит, эозинофилия тканей), и, нередко результаты визуализирующих методов исследования должны быть подтверждены **повышением уровня IgG4 или наличием IgG4-позитивных плазмоцитов в тканях**

Khosroshahi A, Stone JH (2011) A clinical overview of IgG4-related systemic disease. Curr Opin Rheumatol; 23(1):57-66.

Stone JH, Zen Y, Deshpande V (2012) IgG4-related disease. N Engl J Med; 36(6):539-551.

Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. (2012) Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. Mod Rheumatol. 22(1):21-30.

Perugino CA, Stone JH. (2020) IgG4-related disease: an update on pathophysiology and implications for clinical care. Nat Rev Rheumatol 16:702–714

Special Article |  Free Access

The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease

Zachary S. Wallace, Ray P. Naden, Suresh Chari, Hyon Choi, Emanuel Della-Torre, Jean-Francois Dicaire, Phil A. Hart, Dai Inoue, Mitsuhiro Kawano, Arezou Khosroshahi, Kensuke Kubota ... [See all authors](#) ▾

First published: 02 December 2019 | <https://doi.org/10.1002/art.41120> | Citations: 118

IgG4-ассоциированная болезнь часто протекает с полиорганным поражением, и может быть ошибочно принята за злокачественное заболевание, инфекцию, или иммуноопосредованные состояния, такие как синдром Шегрена или ANCA-ассоциированный васкулит

В диагностике этой патологии нередко принимают участие ревматологи, терапевты, гастроэнтерологи, нефрологи, пульмонологи, неврологи, специалисты по лучевой диагностике, морфологи и другие врачи

IgG4-ассоциированная болезнь может приводить к нарушению или утрате функции различных органов, и к смерти пациентов

Ее эпидемиология остается малоизученной, поскольку эта болезнь относительно поздно была расценена как самостоятельное заболевание, и в настоящее время с ней встречаются как врачи общей практики, так и специалисты во всем мире

Критерии включения

Иммунные окраски

IgG+ клетки могут быть идентифицированы окраской на IgG или на CD138

Вовлечение желез области голова-шея

«Набор» желез включает либо обе слезные, либо обе подчелюстные железы, и т.д. Если железа была удалена с диагностической целью, считается. Что она поражена (при наличии морфологического подтверждения).

Поражение слезных желез и больших слюнных желез при IgG4-ассоциированной болезни двустороннее (но может быть асимметричным). Вовлечение желез может определяться как при клиническом исследовании, так и с помощью визуализирующих методов (например при КТ или ПЭТ)

Грудная клетка

Перибронховаскулярное утолщение или утолщение перегородок должно быть подтверждено с помощью визуализации органов грудной клетки в поперечном сечении.

Паравертебральные лентовидные мягкотканые образования в грудной клетке обычно локализируются в правой ее половине между T8 и T11, и не сдавливают аорту

Поджелудочная железа и билиарный тракт

Диффузное увеличение поджелудочной железы обычно охватывает более 2/3 органа

Поражение билиарного тракта, наиболее соответствующее IgG4-ассоциированному склерозирующему холангиту характеризуется вовлечением проксимальных отделов (т.е. внутрипеченочных и внепанкреатических отделов внепеченочных желчных протоков). Стенки желчных протоков часто утолщены

Почки

Гипокомплементемия – снижение уровня C3, C4, или обоих компонентов

Утолщение стенок лоханки может быть как односторонним, так и двухсторонним, обычно без сужения или неравномерности просвета

Участки пониженной плотности коры обеих почек могут быть визуализированы только при КТ с контрастным усилением, и обычно имеют округлую форму или форму пятна

Забрюшинное пространство

Участки IgG4-ассоциированного ретроперитонеального фиброза или периаортита обычно либо полностью окружают аорту, либо расположены с по переднебоковой стенке аорты. Чаше вовлечены инфраренальные отделы аорты с распространением на подвздошные сосуды

Критерии исключения

Клинические признаки

Лихорадка: Документированное повторное повышение температуры $>38^{\circ}\text{C}$, причем лихорадка является характерной чертой какого-либо сановного заболевания, и нет никаких клинических признаков инфекции

Отсутствие ответа на глюкокортикоиды: Если пациент получал преднизон не менее 40 мг/сут (~ 0.6 мг/кг/сут) в течение 4 weeks, считается, что нет объективного клинического ответа. Объективный ответ включает очевидное улучшение со стороны клинических проявлений, биохимических отклонений и признаков, оцениваемых с помощью визуализирующих методов. Два дополнительных момента в отношении ответа на глюкокортикоиды: снижение только уровня сывороточного IgG4 не должно рассматриваться как клинический ответ если не наступило других улучшений; некоторые формы IgG4-ассоциированной болезни (IgG4-АБ) протекают с далеко зашедшим фиброзом (например некоторые случаи ретроперитонеального фиброза или склерозирующего мезентерита), поэтому могут и не продемонстрировать очевидных признаков ответа на глюкокортикоиды по данным визуализирующих методов исследования.

Лабораторные методы исследования

Лейкопения и тромбоцитопения, не имеющие альтернативного объяснения: Снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов ниже референсного для лаборатории уровня, не имеющее очевидного объяснения кроме какого-либо основного заболевания. Снижение и лейкоцитов и тромбоцитов не характерно для IgG4-АБ, но типично, например, для миелодиспластического синдрома, гемобластозов и аутоиммунных заболеваний в рамках спектра системной красной волчанки

Эозинофилия в периферической крови: $>3,000 \text{ mm}^3$.

Положительные антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА): положительные АНЦА к протеиназе-3 или миелопероксидазе, определяемые методом ELISA

Положительные антитела: положительные анти- Ro, La, двуспиральной ДНК, RNP или Sm антитела в титрах, превышающие норму, дают основания предполагать альтернативный диагноз. Другие аутоантитела, высоко-специфичные для иных иммуноопосредованных состояний, также могут объяснять клиническую картину у пациента. Эти специфические аутоантитела включают антисинтетазные антитела (например анти-Jo-1), антитела к топоизомеразе III (Scl-70), и антитела к рецептору фосфолипазы A₂, но не включают низкоспецифичные антитела, такие как ревматоидный фактор, антиядерные, антимитохондриальные, антифосфолипидные антитела, и антитела к гладкой мускулатуре.

Криоглобулинемия: Криоглобулинемия (I, II, или III типа) в соответствующем клиническом контексте дает серьезное обоснование для объяснения клинической картины у пациента

Визуализирующие методы исследования

Известные данные визуализирующих методов, подозрительные в отношении злокачественных заболеваний или инфекции, в отсутствие достаточного дообследования: Эти находки могут включать, среди прочего, объемные образования без подробного уточнения, участки некроза, полости, гиперваскуляризованные или экзофитные образования, массивные или спаянные лимфоузлы, и осумкованную жидкость в брюшной полости или полости малого таза

Быстрое прогрессирование визуализируемых изменений: Определяется как значительное ухудшение в течение 4–6 недель

Изменения трубчатых костей, соответствующие болезни Эрдгейма-Честера: Мультифокальные остеосклеротические изменения трубчатых костей, обычно с двухсторонним вовлечением диафизов

Спленомегалия: >14 см в отсутствие альтернативного объяснения (например портальная гипертензия)

Критерии исключения

Морфология

Клеточные инфильтраты, подозрительные в отношении злокачественности, но не исследованные должным образом: Высокая вероятность злокачественности может быть заподозрена при наличии клеточной атипии, мономорфных иммуногистохимических признаков, рестрикции легких цепей, или при исследовании методом гибридизации in situ. Если подозревается злокачественное заболевание, оно должно быть исключено соответствующими исследованиями перед включением

Маркеры, согласующиеся с воспалительной миофибробластной опухолью: Известные положительные маркеры, позволяющие заподозрить воспалительную миофибробластную опухоль, например киназа 1 анапластической лимфомы или ROS - рецептор тирозин-киназы, кодируемый геном *ROS1*.

Выраженное нейтрофильное воспаление: Нейтрофильные инфильтраты не характерны для IgG4-АБ, за исключением редких случаев поражения легких или областей, окружающих слизистые оболочки. Распространенные нейтрофильные инфильтраты или нейтрофильные абсцессы недвусмысленно свидетельствуют против диагноза IgG4-АБ

Некротизирующий васкулит: несмотря на то, что поражение сосудов (например облитерирующий флебит или артериит) является характерной чертой IgG4-АБ, наличие фибриноидного некроза стенок кровеносных сосудов четко свидетельствует против IgG4-АБ.

Распространенный некроз: Мелкие очаги некроза могут изредка наблюдаться на внутренней поверхности протоков соответствующих органов, однако зональные некрозы не имеющие альтернативных объяснений (например, стентирование) ясно свидетельствуют против IgG4-АБ.

Первичное гранулематозное воспаление: Воспаление с множеством эпителиоидных гистиоцитов, включая присутствие многоядерных гигантских клеток и образование гранулем, совершенно нетипично для IgG4-АБ

Морфологические признаки макрофагально/гистиоцитарного заболевания: Например: наличие S100-позитивных макрофагов с признаками эмпериполезиса (внутриклеточной миграции лейкоцитов), является характерным признаком болезни Розаи-Дорфмана

Специфические диагнозы исключения

Критерием исключения является установленный диагноз следующих заболеваний:

Мультицентричная болезнь Кастлемена

Болезнь Крона (если имеется панкреатобилиарное поражение)

Язвенный колит (если имеется панкреатобилиарное поражение)

Тиреоидит Хашимото (если поражение щитовидной железы – единственное проявление заболевания). Пациенты с IgG4-АБ, разумеется, могут страдать тиреоидитом Хашимото независимо от, но тиреоидит Хашимото является частью спектра IgG4-АБ



[Главная](#) > [Архив](#) > [Том 92, № 5 \(2020\)](#) > [IgG4-связанное заболевание: что мы знаем 20 лет спустя](#) > [PDF](#)

[IgG4-связанное заболевание: что мы знаем 20 лет спустя - PDF \(Русский\)](#)

1 из 6

DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000632
© Е.В. Сокол, 2020

IgG4-связанное заболевание: что мы знаем 20 лет спустя

Е.В. Сокол

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Аннотация
IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) – системное иммуноопосредованное фибровоспалительное заболевание с характером поражений органов, характеризующееся характерной патоморфологической картиной и гиперо- и тканях большинства пациентов. Как отдельная нозологическая единица IgG4-C3 сформировалось лишь рассматривается эволюция взглядов на этиологию и патогенез заболевания, подходы к его диагностике, к

Ключевые слова: IgG4-связанное заболевание, диагностические критерии, классификационные критерии, цитотоксические T-лимфоциты, плазмбласты, злокачественные новообразования, лимфома, аллергия, а

Для цитирования: Сокол Е.В. IgG4-связанное заболевание: что мы знаем 20 лет спустя. *Терапевтический архив*. 2020; 92(5): 632-637.
DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000632



КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ
И ТЕРАПИЯ

Контактные данные редакции
+7 (499) 248-25-44
info@clinpharm-journal.ru

[Главная](#)[О журнале](#)[Архив](#)[Подписка](#)[Авторам](#)

[Главная](#) > [Архив издания](#) > [2020.3](#) > [IgG4-ассоциированное заболевание: что изменилось к 2020 году](#)

■ АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

IgG4-ассоциированное заболевание: что изменилось к 2020 году

А.С. Зыкова, П.И. Новиков, М.Ю. Бровко, Л.А. Акулкина, С.В. Моисеев

DOI: 10.32756/0869-5490-2020-3-4-13

Количество просмотров: 4241

[Скачать статью в PDF](#)

Свежий выпуск журнала



- ❑ 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

Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, et al. (2013) Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. Medicine (Baltimore); 92:82-91.

- ❑ В свою очередь, РПФ в рамках IgG4-ассоциированной болезни следует дифференцировать с вторичным РПФ, возможные причины:
 - Лекарства: метисергид, пергидол, бромкриптин, эрготамина, 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: гистиоцитозы, болезнь Эрджейма-Честера, амилоидоз, АНЦА-ассоциированные васкулиты, узелковый полиартериит, криоглобулинемия, ассоциированная с вирусом гепатита С, СКВ, ревматоидный артрит
 - Другие причины: травмы, хирургические вмешательства, лучевая терапия

Vaglio A, Salvarani C, and Buzio C. (2006) Retroperitoneal fibrosis. The Lancet; 367 (9506): 241–251.

Поражения почек при IgG4-ассоциированной болезни

Диагностические критерии IgG4-ассоциированного ТИН	
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

Диагноз IgG4-ТИН требует наличия гистологических признаков ТИН с плазматочной инфильтрацией и повышением количества IgG4+ плазматических клеток, и как минимум одного признака из категорий «визуализирующие методы», «серология» или «вовлечение других органов»

*Обязательный критерий

**Дополнительный критерий, присутствует в >80% случаев

Raissan Y, Nasr SH, Larsen CP, et al. (2011) Diagnosis of IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis. JASN; 22 (7):1343-1352

Помимо ТИН и мембранозной нефропатии могут встречаться IgA-нефропатия и мембранопролиферативный гломерулонефрит

Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. (2012) Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod Pathol; 25:1181-1192.



Доклад Захаровой Е.В. **Renal Involvement in IgG4-Related Disease: From Sunlight to Twilight**

*Riccardo Capecchi¹, Domenico Giannese², Diego Moriconi^{3,4}, Angelo G. Bonadio⁵,
Federico Pratesi¹, Cristina Croia¹, Maria F. Egidi², Ilaria Puxeddu¹, Antonio G. Tavoni¹ and
Paola Migliorini^{1*}*

¹ Clinical Immunology and Allergy Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy,

² Nephrology, Dialysis and Transplantation Unit, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa, Italy, ³ Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy, ⁴ Department of Surgical, Medical and Molecular Pathology and Critical Care Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy, ⁵ Pathology Unit, University of Pisa, Pisa, Italy

OPEN ACCESS

Edited by:

Augusto Vaglio,
University of Parma, Italy

Reviewed by:

Sergey Brodsky,
Ohio State University Hospital,
United States

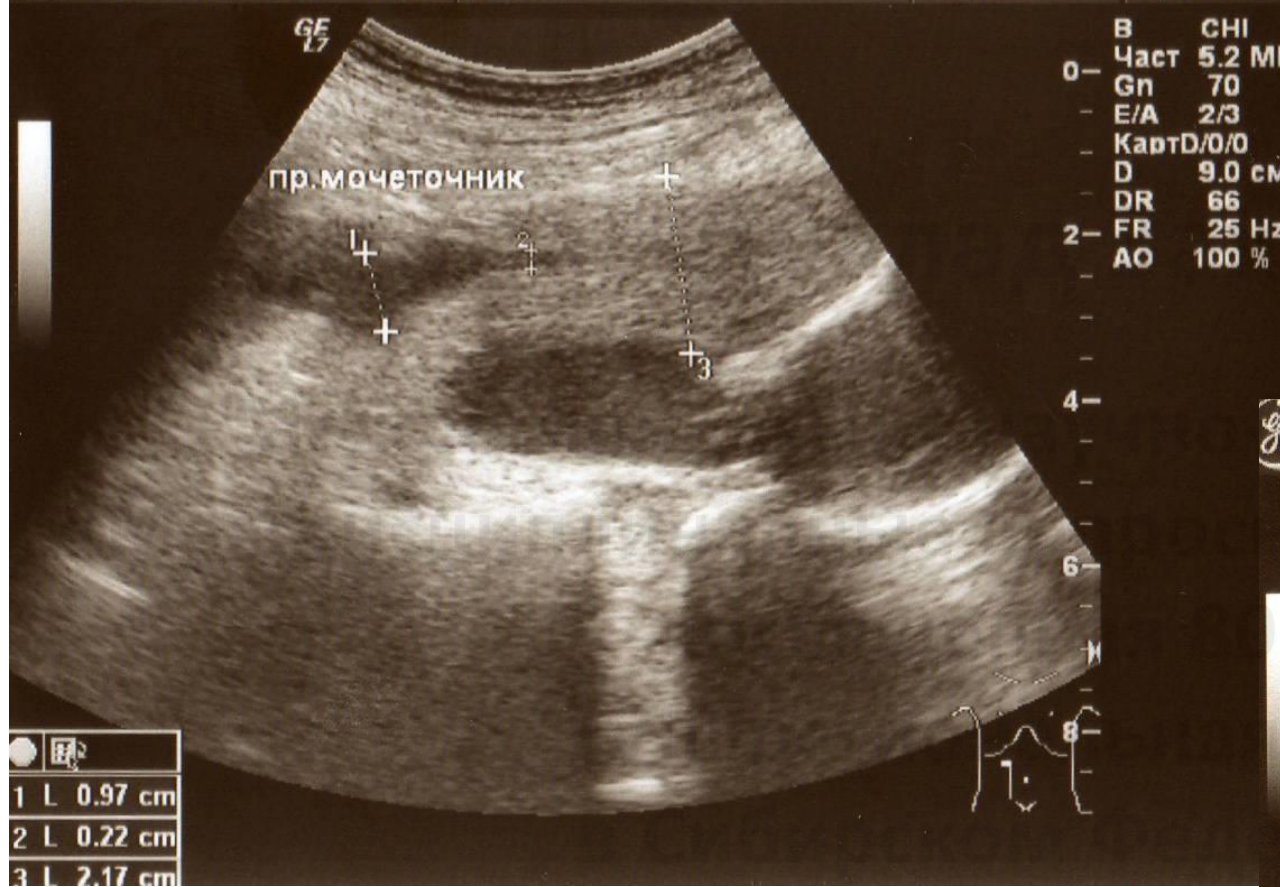
Jia Rao,

Children's Hospital, Fudan
University, China

Приводятся 4 случая – тубулоитерстициальный нефрит, мембранозная нефропатия, перекрестный синдром АНЦА-ассоциированный васкулит/IgG4 ассоциированная болезнь, и IgG4 ассоциированная болезнь и у пациента с уротелиальной карциномой

Клинические проявления	Количество больных	%
Повышение уровня IgG4 в крови	14	87.5
Ретроперитонеальный фиброз*	9	56
Эозинофилия*	4	24
Склерозирующий аортит и периаортит	3	19
Мембранозная нефропатия	2	12
Тубулоинтерстициальный нефрит	2	12
Тиероидит Риделя	2	12
Интерстициальный пневмонит	2	12
Поражения кожи	2	12
Панкреатит	2	12
Воспалительный псевдотумор печени	1	6
Воспалительный псевдотумор орбиты	1	6
Воспалительные псевдотуморы почек	1	6
Склерозирующий сиаладенит	1	6
Склерозирующий дакриоаденит	1	6
Поражение носоглотки	1	6
Всего больных	16	

*В 1 случае перекрест с АНЦА-ассоциированным васкулитом (ЭГПА) и в 1 случае имелась моноклональная гаммапатия неопределенного значения (диагноз ЛПЗ исключен)
 Zakharova E, Vorobyova O. Immunoglobulin G4-Related Disease, Presented With Retroperitoneal Fibrosis and Monoclonal Gammopathy: Case Report and Mini Review. (2015). Urol Nephrol OAJ 2(5): 00058
 E.V. Zakharova, O.A. Vorobyova. Clinical presentation of immunoglobulin G4-related disease: one center experience. NDT 33(suppl_1): SP114
 E. Zakharova. IgG4-related disease, presenting with membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol (Abstract suppl.) 2020. 31: 841



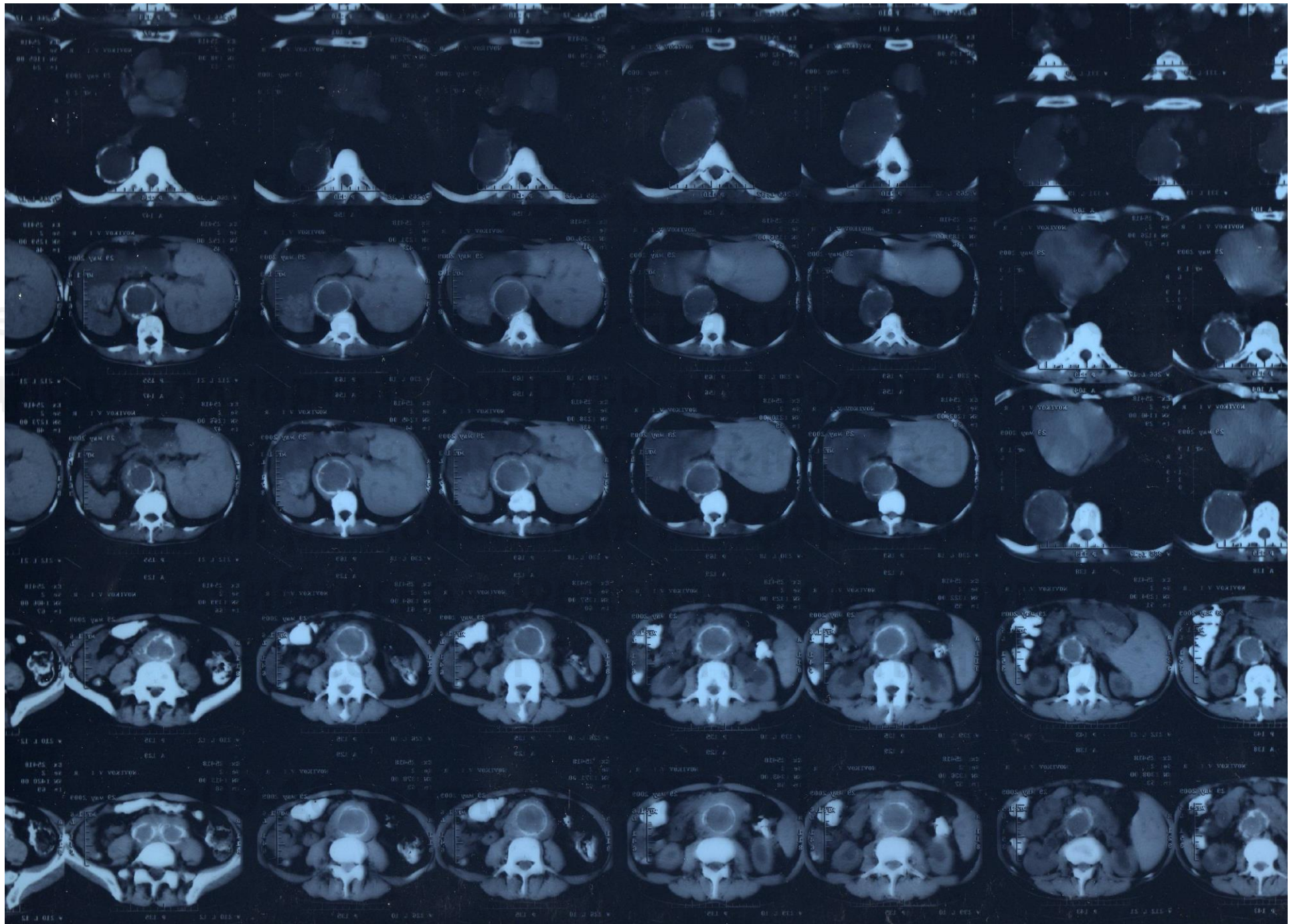
аровой Е.В.



В Енисейский фор

09-10 сентября 2

Ме
«Межд



РИ
ОГИИ»,

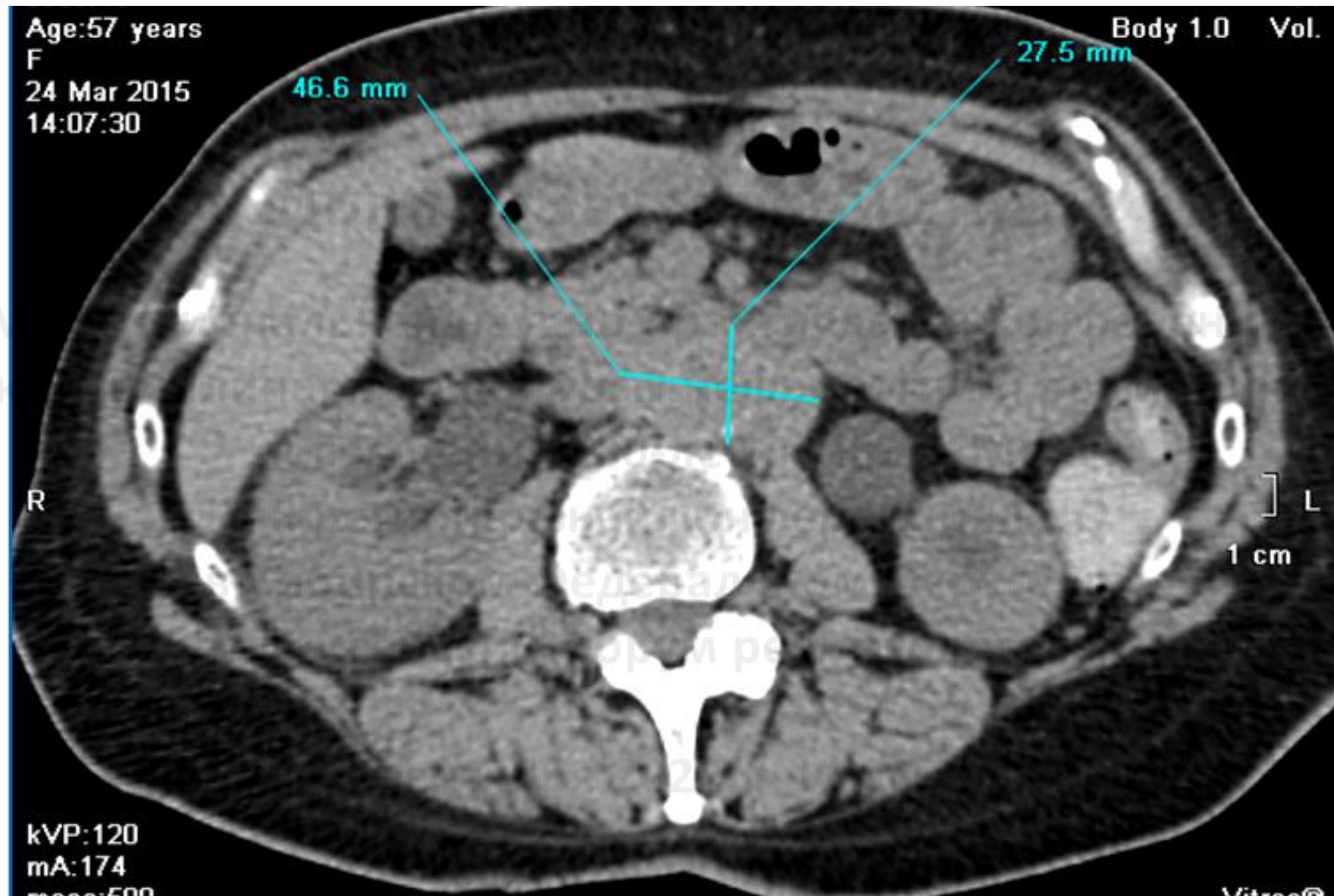


«Ме

«ИИ»,

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

Body 1.0 Vol.



kVP: 120
mA: 174
msec: 500

Vitreax®

До

В.

Межрегиональ

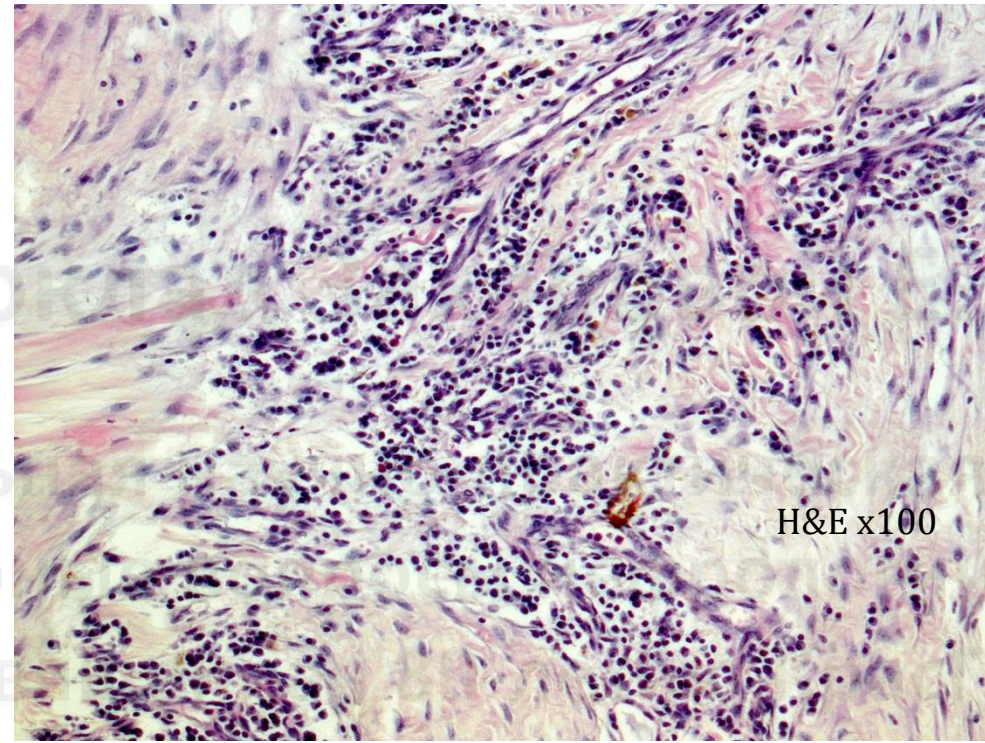
конференция

«Междисциплинар

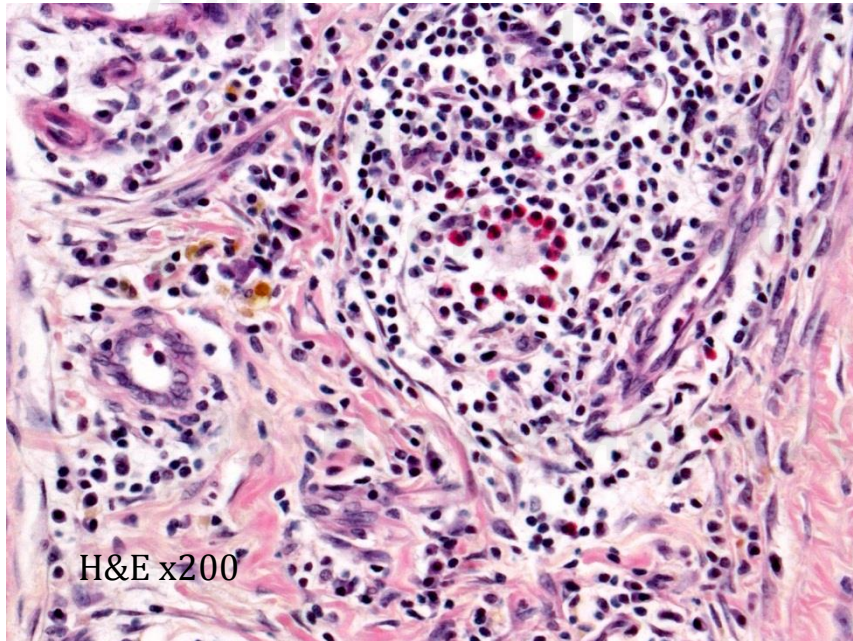
и ревматологии»,

посл

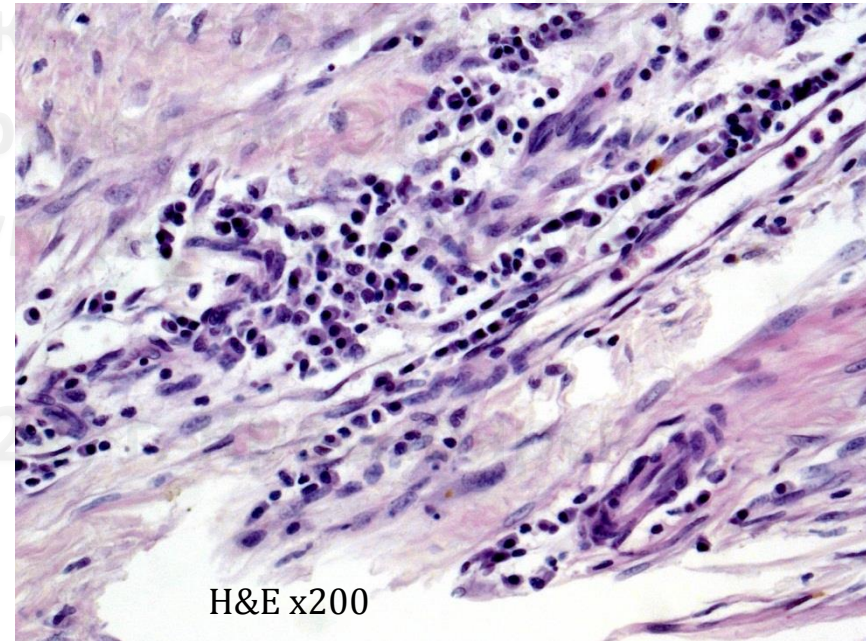
му



H&E x100



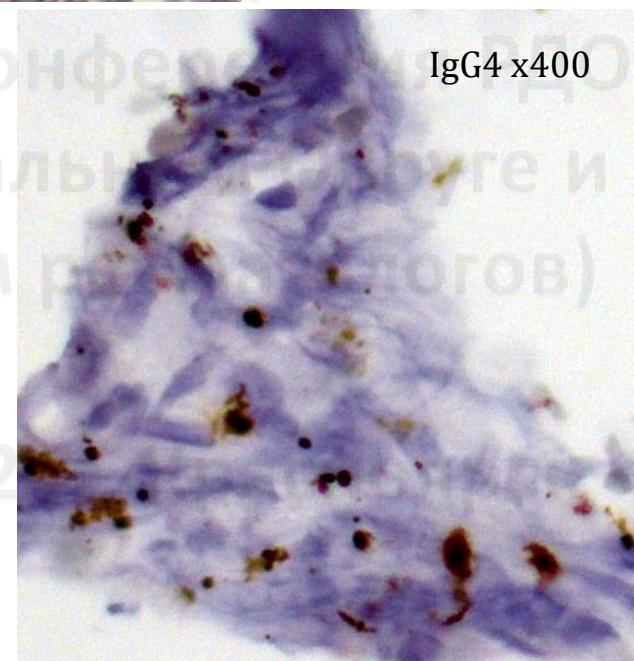
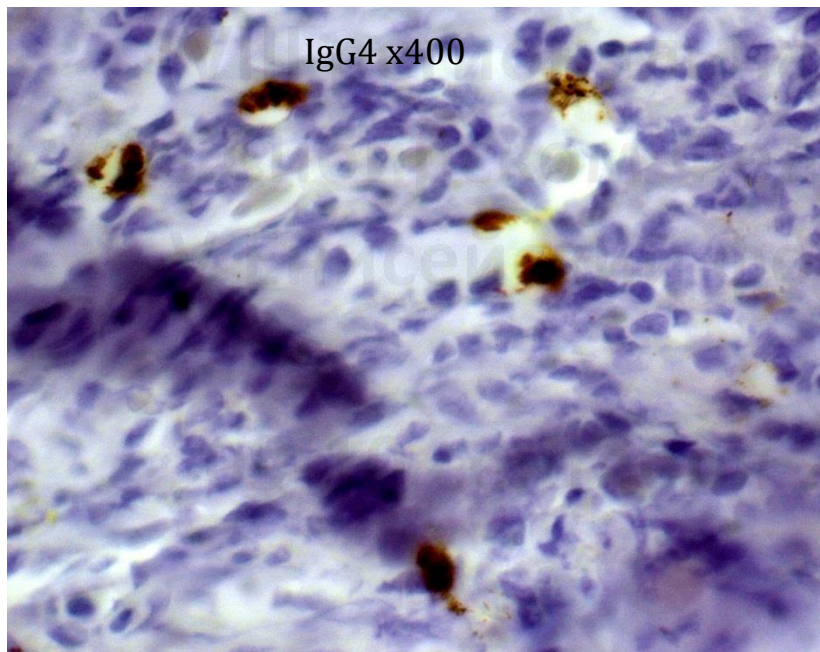
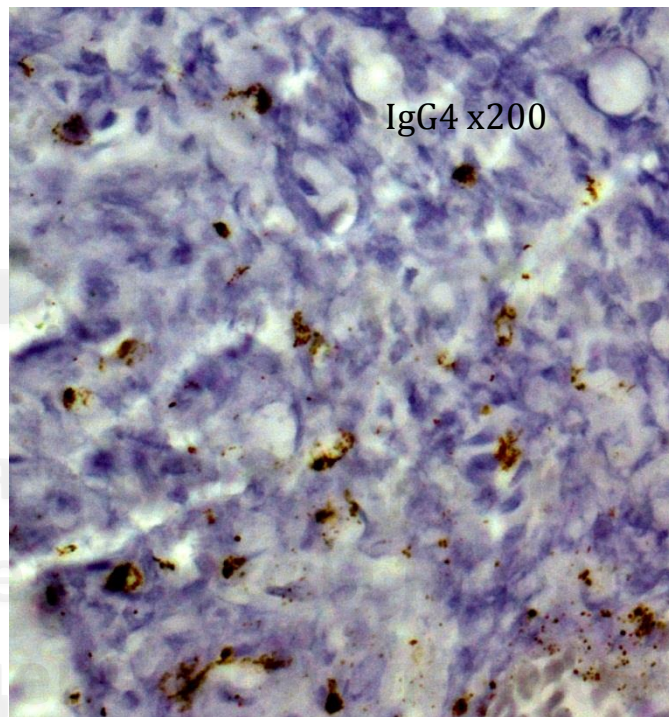
H&E x200



H&E x200

Доклад Е.В.

Межрегиональная конференция
«Междисциплинарные проблемы ревматологии и ревматологии»,
посвященная 100-летию ИИР СО РАСГМУ



Д

.В.

Межрегионал

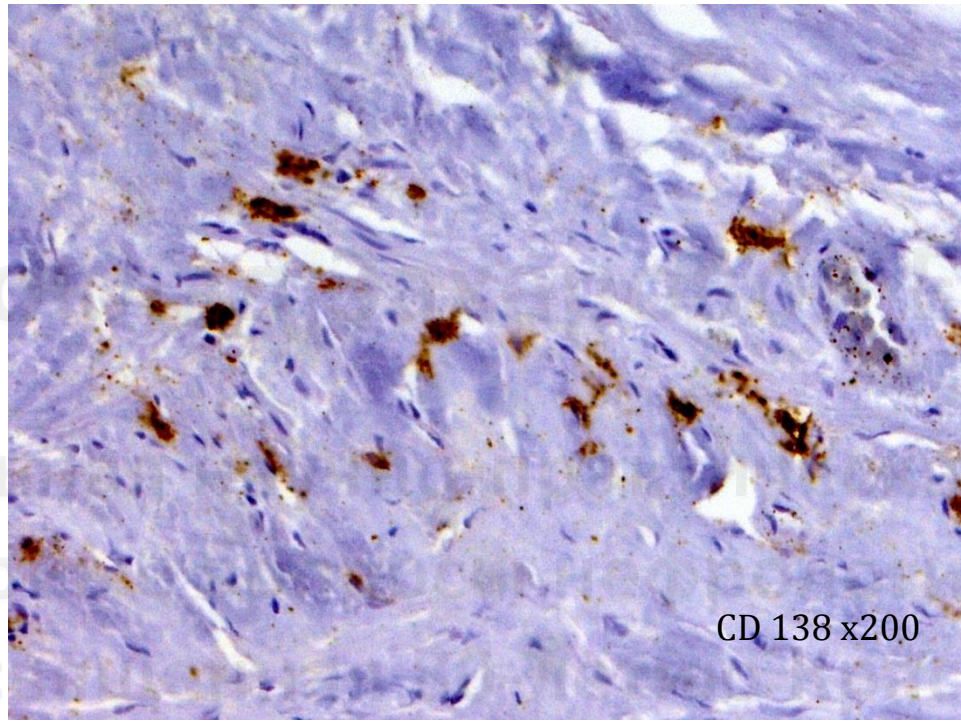
я конференция

«Междисциплинар

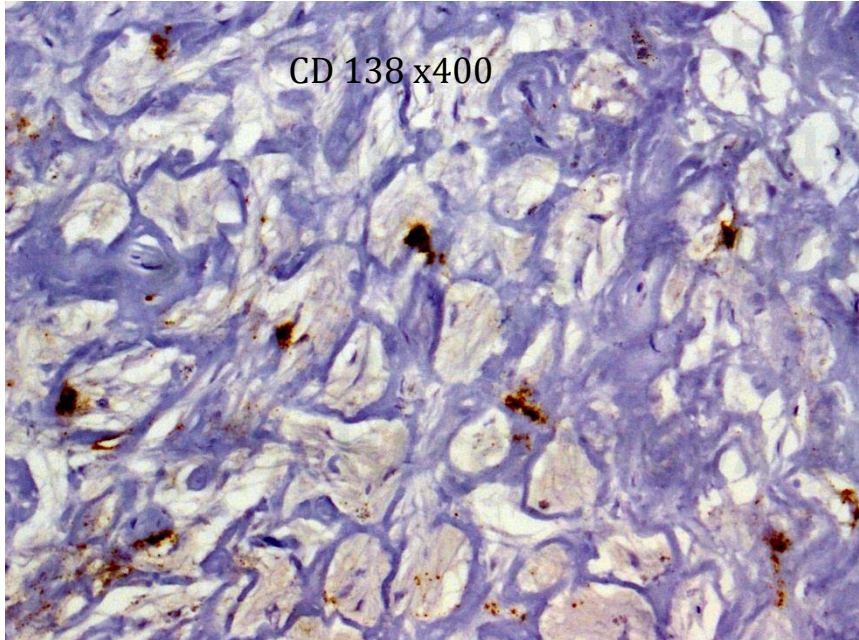
и и ревматологии»,

пос

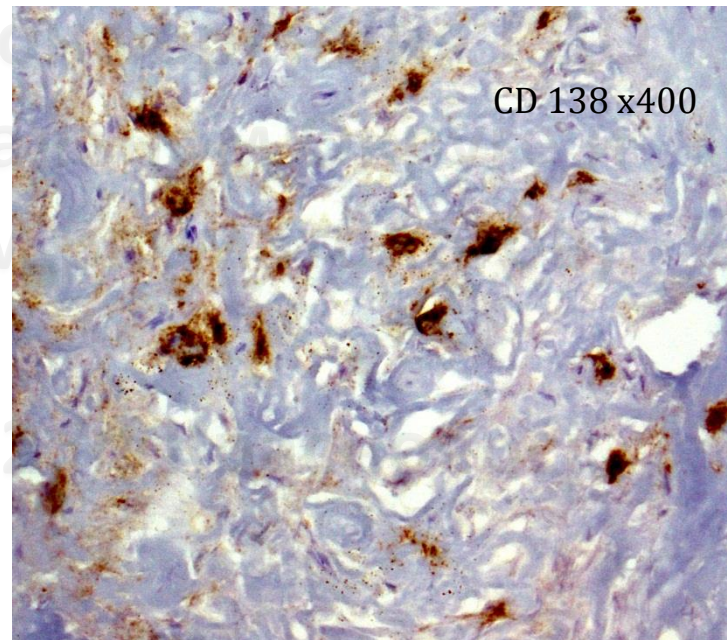
ГМУ



CD 138 x200



CD 138 x400



CD 138 x400

До

Межрегиональн
«Междисциплинарн

посв
(VIII ре
в Сиби
V Енис

09-10

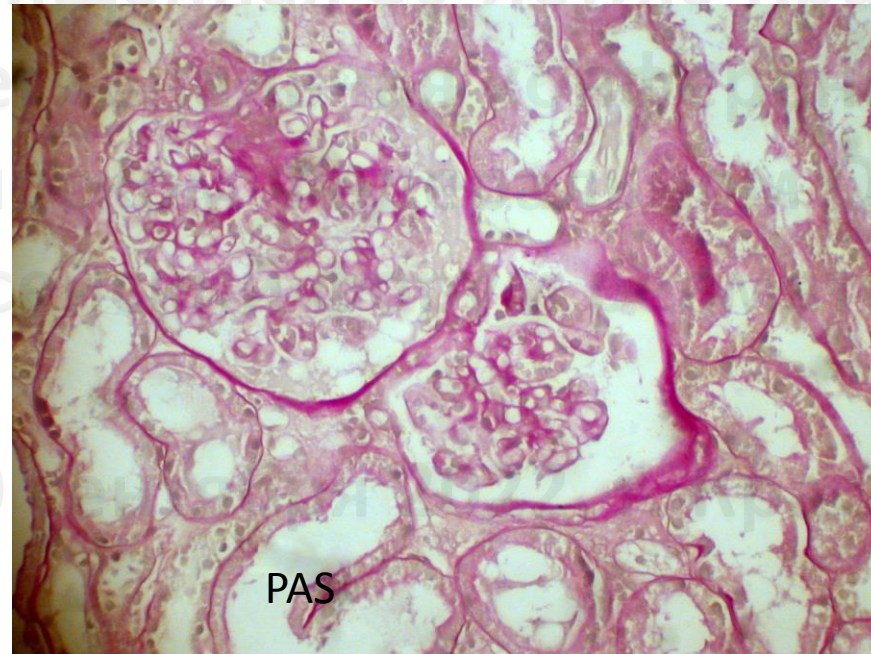
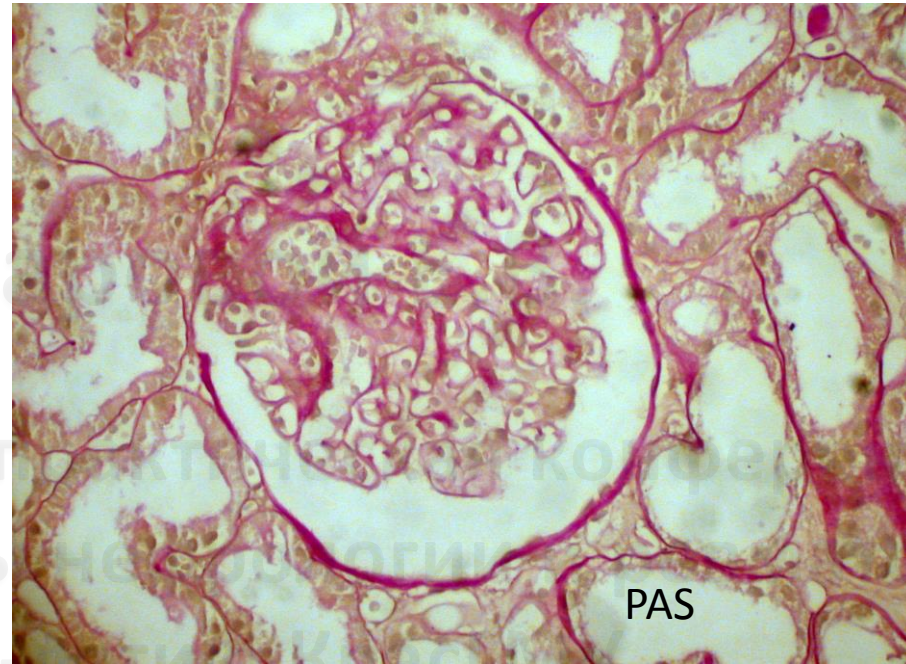
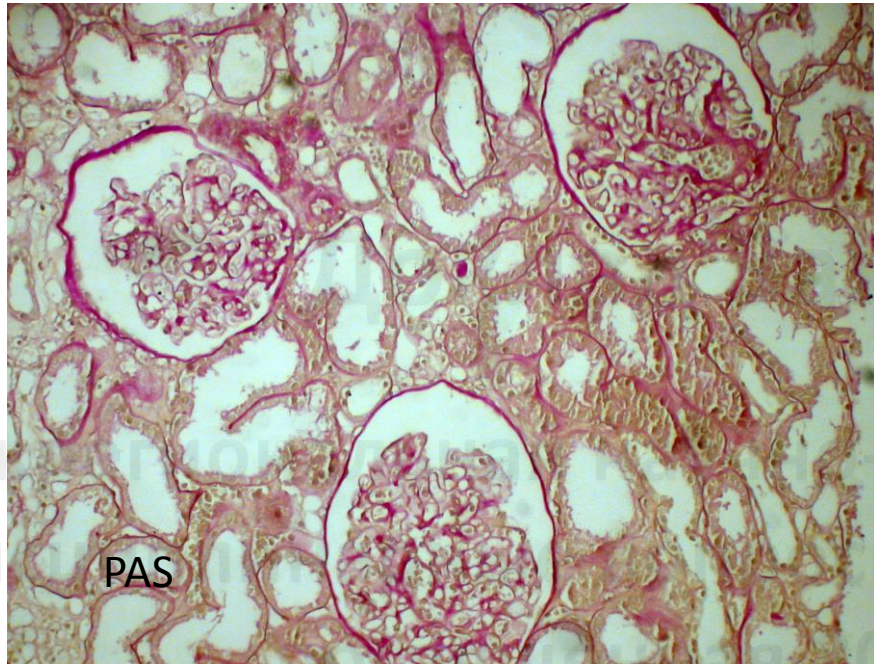


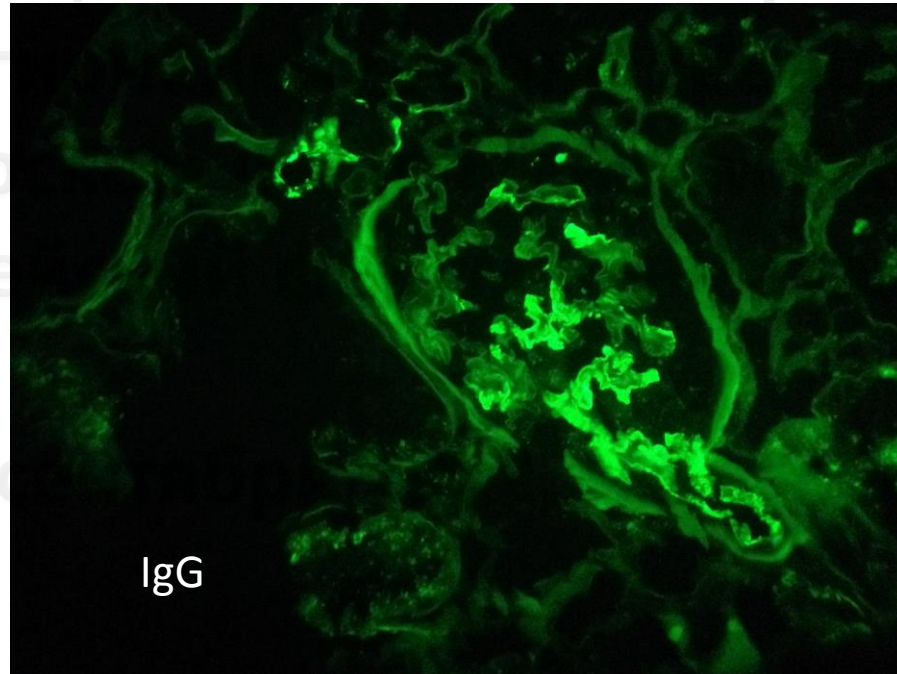
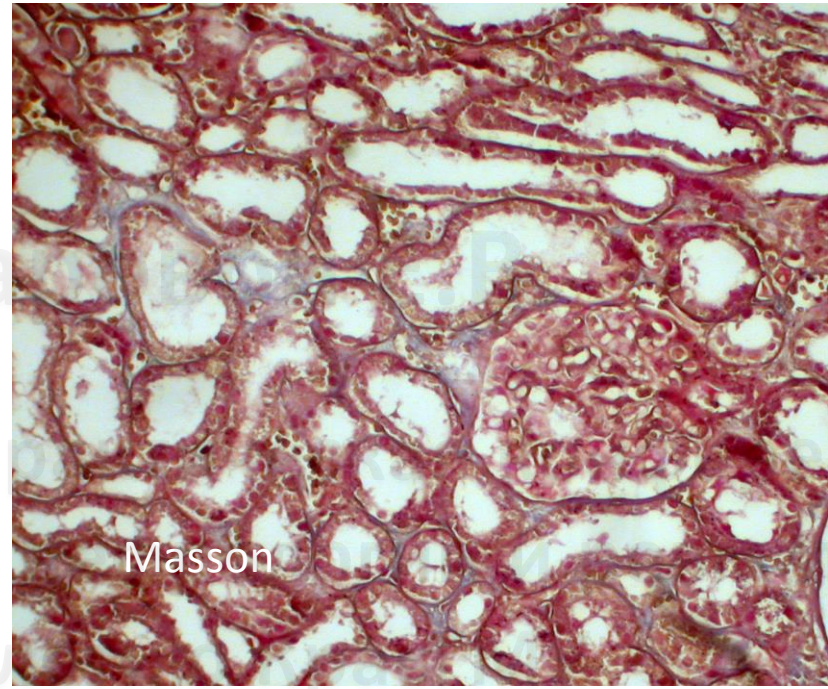
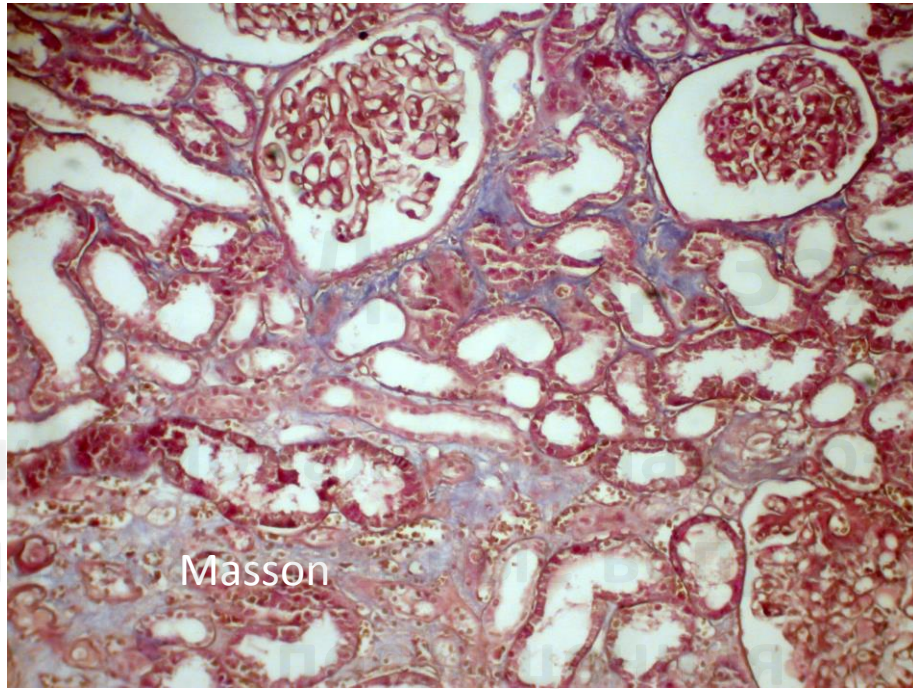
робо

практическ конференция
неврологии и ревматологии»,

конференция РДО
альном округе и
м ревматологии)

2, г. Кра





- ❑ Лечение IgG4-ассоциированной болезни не вполне разработано, международный консенсус – терапией первой линии является преднизолон (0,6 мг/кг/сут), особенно у пациентов с поражением почек
- ❑ У пациентов, рефрактерных к преднизолону, предпочтительно применение ритуксимаба (с учетом роли В-лимфоцитов), а не других иммуносупрессантов, таких как метотрексат, азатиоприн и микофенолаты
- ❑ В наиболее тяжелых случаях возможно применение комбинации преднизолона, циклофосфида и ритуксимаба
- ❑ Имеются данные о применении абатасепта и дупилумаба у пациентов, не отвечающих на ритуксимаб

Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. (2015) International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol; 67:1688-1699.
Yamamoto M, Takahashi H, Takano K, et al. Efficacy of abatacept for IgG4-related disease over 8 months. Ann Rheum Dis 2016; 75:1576
Simpson RS, Lau SKC, Lee JK. Dupilumab as a novel steroid-sparing treatment for IgG4-related disease. Ann Rheum Dis 2020; 79:549.

- ❑ Имеется собственный опыт успешного применения ингибиторов кальциневрина в сочетании с ритуксимабом при IgG4-ассоциированной болезни с мембранозной нефропатией, множественными системными проявлениями и выраженными побочными эффектами преднизолона *(неопубликованные данные)*

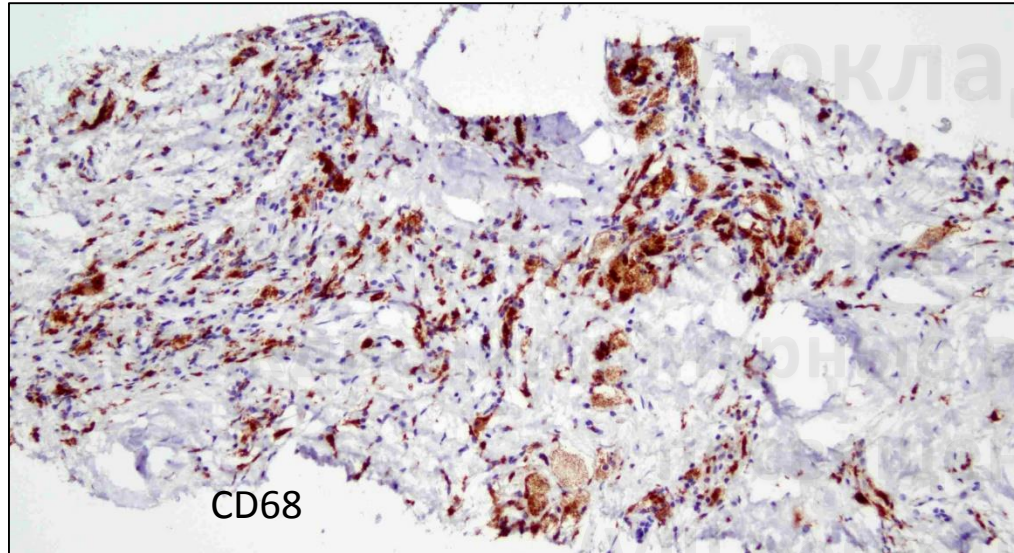
mAb	Antibody type	Target	Current Indications
Dupilumab	Fully human, IgG4	IL-4R α ; Inhibits signaling of IL-4 and IL-13	Atopic dermatitis (127, 128) Asthma (131)
Lebrikizumab	Humanized, IgG4	IL-13; prevents formation of IL-13R α 1/IL-4R α heterodimer receptor signaling complex	Asthma (133) Atopic dermatitis (134)
Tralokinumab	Fully human, IgG4	IL-13; prevents binding of IL-13 to IL-13R α 1 and IL-13R α 2	Asthma (136) Atopic dermatitis (138)
Omalizumab	Humanized, IgG1	IgE Fc region	Asthma (141) Chronic urticaria (141) ABPA (142) CRS (142) Atopic dermatitis (142)
Mepolizumab	Humanized, IgG1	IL-5	Asthma (148) EGPA (149)
Benralizumab	Humanized, IgG1	IL-5R	Eosinophilic Asthma (146)
Reslizumab	Humanized, IgG4	IL-5	Eosinophilic Asthma (150)
Tezepelumab	Fully human	TSLP	Asthma (151)

ABPA, allergic bronchopulmonary aspergillosis; CRS, chronic rhinosinusitis, EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.

Michailidou D, Schwartz DM, Mustelin T and Hughes GC (2021) Allergic Aspects of IgG4-Related Disease: Implications for Pathogenesis and Therapy. *Front. Immunol.* 12:693192

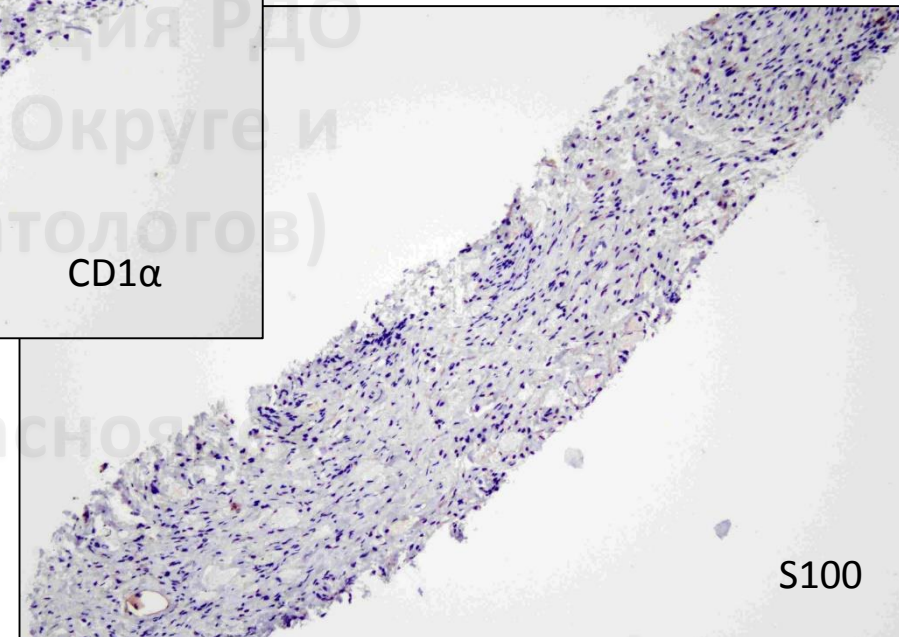
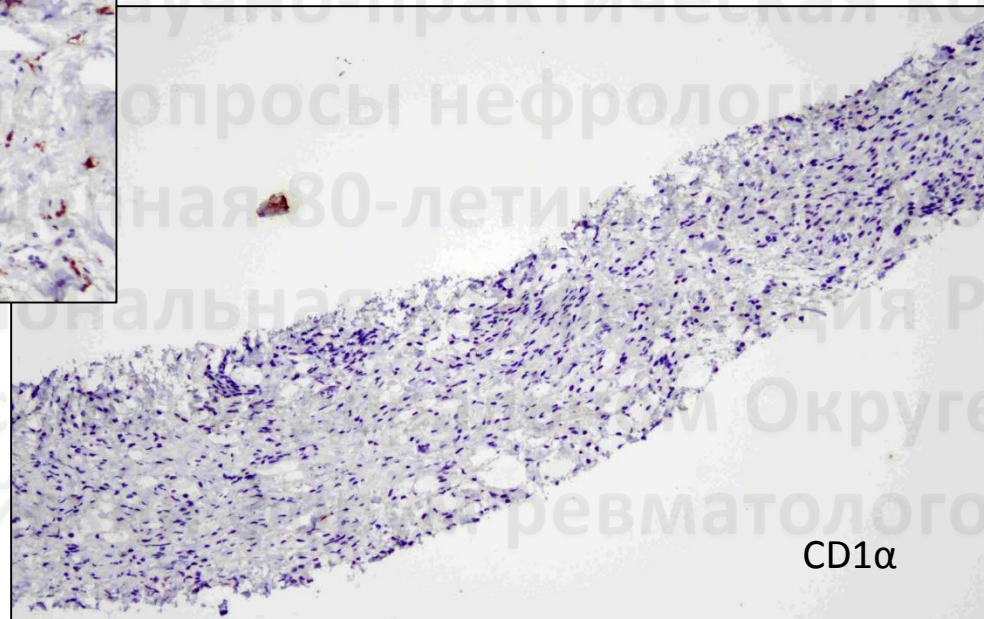
Спасибо за внимание!

В следующий раз поговорим о болезни Эрדгейма-Честера...



Особая благодарность морфологам О.А. Воробьевой и Е.С. Столяревич, и всем коллегам - функционалистам и урологам за помощь в диагностике и лечении пациентов

Вступайте в РДО, подписывайтесь на Telegram-канал [Nephro_rus](#) и получайте актуальную информацию



Доклад Захаровой Е.В.
научно-практическая конференция
«Проблемы нефрологии и ревматологии»,
посвященная 80-летию
(VII региональная конференция РДО
«Ириро» в г. Краснодаре
Ученые ревматологов)