

Поражение почек при IgG4-ассоциированной болезни

(Клиническое наблюдение)

Е.В. Волошинова¹, О.А. Воробьева², К.Н. Цатурова¹

¹ Кафедра госпитальной терапии ФГБОУ ВО "Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского" Минздрава России, 410012, ул. Большая Казачья, 112, Саратов, Россия

² ООО "Национальный центр клинической морфологической диагностики", Россия, Санкт-Петербург, 192283, ул. Олеко Дундича, д. 8, корп. 2.

A clinical case of IgG4-related disease

E.V. Voloshinova¹, O.A. Vorobyeva², K.N. Tsaturova¹

¹ Chair of hospital therapy, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Bolshaya Kazachia st., 112, Saratov, 410012 Russian Federation

² National Center of Clinical Morphological Diagnostics, 8 Oleko Dundich Str, Build 2, Saint Petersburg 192283, Russian Federation

Ключевые слова: IgG4-ассоциированное заболевание, острое почечное повреждение, тубулоинтерстициальный нефрит, нефробиопсия

Резюме

IgG4-ассоциированная болезнь (IgG4-АБ) – системное заболевание, которое характеризуется воспалением и фиброзом и поражает практически все системы и органы. В патофизиологии IgG4-АБ играет роль гуморальный и клеточный иммунитет, но механизмы этого процесса на настоящий момент до конца не установлены. Самыми частыми "мишенями" являются органы билиодigestивной зоны и почки. IgG4-ассоциированный тубуло-интерстициальный нефрит (ТИН) – самый частый вариант поражения почек при данном заболевании. В статье представлен случай IgG4-АБ у молодого пациента, дебютировавшей клиникой сахарного диабета и острого почечного повреждения. Диагноз IgG4-АБ был верифицирован морфологически: в биоптате почки определялась характерная густая интерстициальная инфильтрация, представленная плазматическими клетками с увеличением количества IgG4-позитивных клеток. С учетом полученных данных у пациента было констатировано развитие IgG4-ассоциированного поражения почек в виде острого ТИН и поджелудочной железы в виде аутоиммунного панкреатита с формированием вторичного сахарного диабета. Согласно международным стандартам терапии IgG4-АБ пациенту были назначены системные глюкокортикоиды. На этом фоне отмечалось полное восстановление почечной функции, однако нормализации инкреторной функции поджелудочной железы не произошло.

Abstract

IgG4-associated disease (IgG4-AD) is a systemic disease characterized by inflammation and fibrosis that affects almost all systems and organs. Humoral and cellular immunity plays some role in the pathophysiology of IgG4-AD, but the mechanism of this process is currently not fully understood. The most frequent targets are the organs of the biliodigestive zone and kidneys. IgG4-associated tubulo-interstitial nephritis (TIN) is the most common variant of kidney damage associated with this disease. The article presents a case of IgG4-AD in a young patient which debuted with diabetes mellitus and acute renal injury. The diagnosis of IgG4-AD was verified morphologically: the characteristic dense interstitial infiltration represented by plasma cells with an increase in the number of IgG4-positive cells were detected in kidney biopsy. Taking

Адрес для переписки: Волошинова Елена Викторовна
e-mail: voloshinovaelena@mail.ru

Corresponding author: Voloshinova E.V
e-mail: voloshinovaelena@mail.ru

into account the obtained data, the patient was diagnosed with the development of IgG4-associated renal lesions in the form of acute TIN and pancreatic gland in the form of autoimmune pancreatitis with the formation of secondary diabetes mellitus. According to the international standards of IgG4-AD therapy, systemic glucocorticoids were prescribed. As the result, there was a complete restoration of renal function, but a normalization of endocrine function of the pancreas was not achieved.

Key words: *IgG4-related disease, acute renal failure, tubulointerstitial nephritis, renal biopsy*

Иммуноглобулин G4-ассоциированная болезнь (IgG4-АБ) – хроническая системная фибровоспалительная патология неустановленной этиологии, характеризующаяся формированием в пораженных органах опухолеподобных масс с уникальной гистологической структурой (плотный лимфоплазмочитарный инфильтрат с большим количеством IgG4+ плазмочитов, муароподобный фиброз, облитерирующий фибрит) и повышением сывороточной концентрации иммуноглобулина G4 (IgG4) у многих пациентов [10].

IgG4-АБ выделена в отдельную нозологическую единицу относительно недавно. Исследование этой патологии началось с активного изучения случаев панкреатита, сопровождающегося гипергаммаглобулинемией, что привело к формированию аутоиммунной теории его развития. Предположение о системности процесса впервые выдвинул Kamisawa и соавт. [11], основываясь на сопоставимой гистопатологической картине в различных органах у больных, страдающих аутоиммунным панкреатитом (АИП). В дальнейшем был отмечен рост публикаций, описывающих вовлечение значительного числа органов в единый фиброзно-воспалительный процесс, что привело к переоценке представлений об АИП, а также других ранее известных

Таблица 1 | Table 1
Универсальные диагностические критерии IgG4-АБ [21]

Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease [21]

1. Характерные диффузные или локальные изменения в одном или нескольких органах
2. Концентрация IgG4 в сыворотке ≥ 135 мг/дл
3. Характерная гистологическая картина: <ul style="list-style-type: none"> • выраженная преимущественно плазмочитарная инфильтрация и фиброз • наличие IgG4-позитивных плазматических клеток при иммуногистохимическом исследовании (соотношение IgG4/IgG > 40% и > 10 IgG4-позитивных плазмочитов в поле зрения на большом увеличении)
(1) + (2) + (3) = достоверный диагноз
(1) + (3) = вероятный диагноз
(1) + (2) = предполагаемый диагноз

заболеваний – болезни Микулитца, болезни Ормонда, тиреоидита Риделя и прочих. В 2011 году на Первом Международном симпозиуме в Бостоне был утвержден термин "IgG4-ассоциированная болезнь", были приняты универсальные диагностические критерии

Таблица 2 | Table 2

**Предпочтительная номенклатура отдельных органых поражений при IgG4-АБ.
В скобках приведены ранее применявшиеся классические термины [18]**

**Preferred nomenclature for individual organ lesions in IgG4-related disease.
The previously used classic terms are given in brackets [18]**

Локализация	Заболевание
Поджелудочная железа	Аутоиммунный панкреатит 1 типа / IgG4-ассоциированный панкреатит
Печень и желчные протоки	IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит (склерозирующий холангит)
Забрюшинное пространство	IgG4-ассоциированный ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда)
Слезные железы	IgG4-ассоциированный дакриoadенит (болезнь Микулитца)
Слюнные железы	IgG4-ассоциированный сиалоаденит (опухоль Кюттнера), IgG4-ассоциированное поражение подчелюстных желез
Средостение	IgG4-ассоциированный медиастинит
Почки	IgG4-ассоциированные поражения почек, включая тубулоинтерстициальный нефрит и мембранозную нефропатию
Легкие	IgG4-ассоциированное поражение легких (интерстициальная пневмония)
Лимфатические узлы	IgG4-ассоциированная лимфаденопатия
Орбита	IgG4-ассоциированное воспаление орбиты (воспалительный псевдотумор орбиты)
Щитовидная железа	IgG4-ассоциированный тиреоидит (тиреоидит Риделя)
Аорта	IgG4-ассоциированный аортит или периаортит (лимфоплазмочитарный аортит)
Гипофиз	IgG4-ассоциированное поражение гипофиза (аутоиммунный гипофизит)

Главные и дополнительные гистопатологические критерии IgG4-АБ.
Данные международного консенсуса патологоанатомов [10]

The major and additional histopathological criteria for IgG4-related disease.
Data by the international consensus of pathologists [10]

Три главных гистопатологических критерия IgG4-АБ:
1. Выраженная ("плотная") преимущественно плазмоцитарная 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. Увеличенное число эозинофилов в воспалительном инфильтрате.

(таблица 1), номенклатура отдельных органных поражений (таблица 2) и патоморфологические критерии IgG4-АБ (таблица 3) [10, 18, 21].

Трудности диагностики IgG4-АБ обусловлены отсутствием информированности практикующих врачей, в том числе нефрологов, о наличии и характере проявлений заболевания. В связи с этим, представляет интерес клиническое наблюдение случая IgG4-ассоциированной нефропатии.

Больной Г., 18 лет, переведён в нефрологическое отделение ГУЗ "Областная клиническая больница" (г. Саратов) в сентябре 2015 г. в связи с нарастанием уровня азотемии. Указания на заболевания почек в анамнезе отсутствовали. Известно, что за месяц до госпитализации у пациента повысилась температура тела до фебрильных цифр (максимально до 39°C), возникли ноющие боли в эпигастральной области, сопровождавшиеся тошнотой, повторной рвотой. Самостоятельно принимал жаропонижающие препараты (парацетамол в составе препарата "Фервекс") в течение 10 дней с положительным эффектом. Однако следом возникли полиурия (до 4 л в сутки), полидипсия, выраженная общая слабость. При обращении за медицинской помощью выявлено повышение глюкозы крови до 31 ммоль/л, пациент госпитализирован с диагнозом: "Сахарный диабет 1 типа, впервые выявленный. Острый панкреатит". Подобрана схема инсулинотерапии (30 Ед в сутки), проводилась дезинтоксикационная, ферментная, антибактериальная терапия, был обучен в школе диабета. Одновременно регистрировалось повышение уровня креатинина крови до 200 мкмоль/л. Пациент был консультирован нефрологом, предполагалось транзиторное нарушение функции почек преренального генеза, рекомендован контроль уровня азотемии в динамике. Через неделю отмечено нарастание уровня креатинина крови до 896 мкмоль/л, в связи с чем пациент госпитализирован в нефрологическое отделение.

При поступлении в нефрологическое отделение состояние пациента средней тяжести, признаков острой уремической интоксикации нет, диурез сохранен. Регистрировались нормохромная нормоцитарная анемия легкой степени (гемоглобин 101 г/л), повышение СОЭ до 50 мм/час, повышение креатинина

крови до 960 мкмоль/л, увеличение активности ферментов цитолиза и холестаза (аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 93 Ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 44 Ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) – 119 Ед/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) – 482 Ед/л) при отсутствии маркеров гепатитов. В анализах мочи: удельный вес 1016, лейкоцитурия лимфоцитарного типа до 3500 тыс. в 1 мл, протеинурия 0,27 г/сутки. При ультразвуковом исследовании внутренних органов: размеры почек и почечной паренхимы в норме, синдром "выделяющихся" пирамид; размеры тела и хвоста поджелудочной железы уменьшены (9 мм и 11 мм, соответственно), экзогенность повышена, структура неоднородная.

С учетом ведущего клинического синдрома проводилась дифференциальная диагностика между хронической болезнью почек (ХБП) и острым почечным повреждением (ОПП). Первоначально исключались варианты поражения почек в рамках сахарного диабета (СД). Как возможная причина ХБП рассматривалась диабетическая нефропатия (ДН), однако сроки развития ДН с момента дебюта СД составляют в среднем 3-5 лет. С учетом эпизода гиповолемии на фоне острой метаболической декомпенсации исключалось развитие синдрома ишемии-реперфузии, но для данного состояния характерно развитие олигурической формы ОПП. В данном случае снижения объема мочи не отмечалось, имелся факт приема двух групп потенциально нефротоксичных препаратов (анальгетики, антибиотики), что клинически позволило предположить развитие острого тубулоинтерстициального нефрита (ГИН). Однако одномоментное поражение поджелудочной железы и почек требовало объяснений.

С целью подавления интерстициального воспаления начата терапия глюкокортикоидами (ГК) в дозе 20 мг преднизолона в сутки. Через 3 месяца уровень креатинина снизился до 274 мкмоль/л, нормализовался уровень печеночных ферментов, ГК постепенно отменены. Показатели гликемии оставались на целевом уровне без пересмотра схемы инсулинотерапии. В связи со снижением гемоглобина крови до 83 г/л параллельно проводилась коррекция анемии препаратами железа, эпоэтином-α.

Спустя 3 месяца с момента развития ОПШ азото-выделительная функция почек полностью не восстановилась (креатинин крови 165 мкмоль/л). Для уточнения причины сохраняющейся гиперазотемии и идентификации почечного поражения 02.03.2016 пациенту выполнена нефробиопсия, морфологическое исследование проводилось в ООО "Национальный центр клинической морфологической диагностики" г. Санкт-Петербурга. Гистологическое исследование материала биопсии почки выполнено О.А. Воробьевой.

Светооптическое исследование выполнено с использованием следующих окрасок: гематоксилин-эозин, ПАСС-реакция, трихром по Массону, импрегнация солями серебра по Джонсу. В материале нефробиопсии представлены 10 клубочков – без патологических изменений. Диффузное тяжелое тубулоинтерстициальное воспаление: густая интерстициальная инфильтрация, представленная преимущественно активированными плазматическими клетками; тяжелый диффузный "лимфоцитарный" тубулит с нарушением целостности тубулярной базальной мембраны; выраженный интерстициальный отек. (Рис. 1, 2).

Иммунофлюоресцентное исследование выполнено на парафиновых срезах методом предварительной обработки срезов проназой, с использованием FITC-конъюгированных антител к человеческим IgA, IgG, IgM, C1q, C3, фибриногену, lamda (λ) и kappa (κ) легким цепям. Экспрессия IgG 4+, κ 4+, λ 4+ в цитоплазме плазматических клеток воспалительного интерстициального инфильтрата.

Иммуногистохимическое исследование выполнено на парафиновых срезах иммунопероксидазным методом с использованием антител к CD138 и IgG4. В цитоплазме большого количества плазматических клеток – диффузная выраженная мелкогранулярная экспрессия CD138 (+++). (Рис. 3). В участках наибольшей плотности плазмоцитарного инфильтрата умеренное увеличение концентрации IgG4-позитивных плазматических клеток – 10-12 в поле зрения на большом увеличении ($\times 400$). (Рис. 4)

Гистологическое заключение по материалу нефробиопсии: Диффузный выраженный IgG4-ассоциированный тубулоинтерстициальный нефрит. Степень выраженности тубуло-интерстициального фиброза оценке не подлежит из-за тяжести воспаления. *Комментарии к гистологическому заключению.* Учитывая анамнез, имеет место аутоиммунное IgG4-ассоциированное системное заболевание с поражением биллодигестивной зоны (аутоиммунный панкреатит; вторичный сахарный диабет) и почки (ТИН), как наиболее частых "мишеней". Необходимо дальнейшее комплексное обследование: мониторинг уровня IgG4 и общего IgG в крови; КТ-исследование легких, поджелудочной железы, ретроперитонеальной клетчатки, периретеральной клетчатки, щитовидной железы, ретроорбитальной клетчатки, аорты, лимфатических узлов

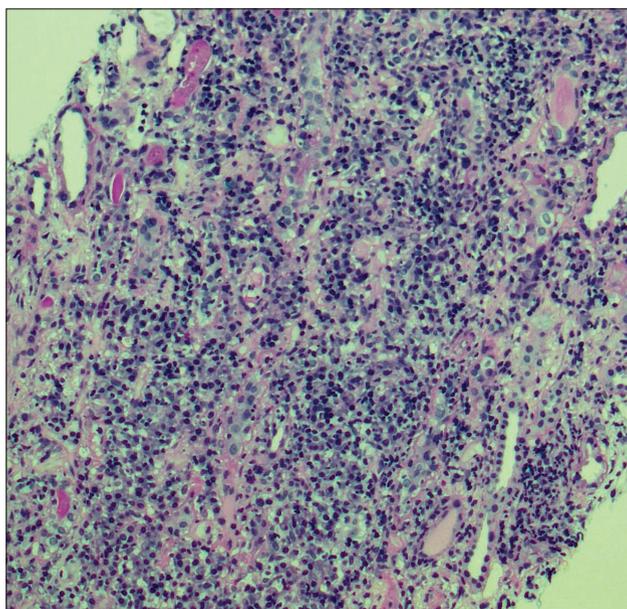


Рис. 1. Биопсия почки. Выраженное диффузное тубуло-интерстициальное воспаление; густая интерстициальная инфильтрация, представленная преимущественно плазматическими клетками. Окраска PAS (Periodic acid-Schiff)-реакция; увеличение $\times 100$

Fig. 1. Renal biopsy. Expressed diffuse tubulo-interstitial inflammation; dense interstitial infiltration, represented mainly by plasma cells. Periodic acid-Schiff; magnification $\times 100$

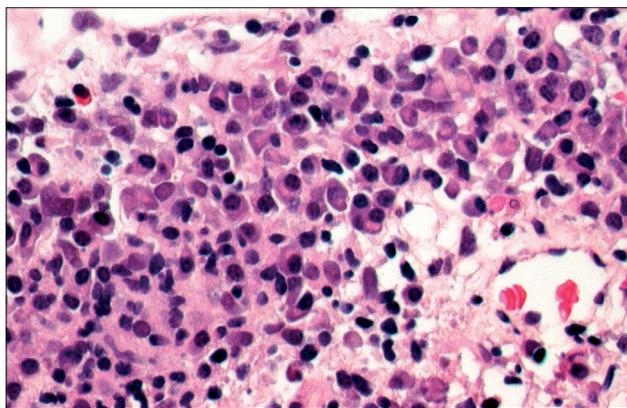


Рис. 2. Биопсия почки. Интерстициальная инфильтрация, представленная преимущественно активированными плазматическими клетками с асимметрично расположенным ядром и отчетливым перинуклеарным просветлением в проекции аппарата Гольджи. Окраска гематоксилином и эозином; увеличение $\times 400$

Fig. 2. Renal biopsy. Interstitial infiltration, mainly represented by activated plasma cells with asymmetrically arranged nucleus and distinct perinuclear enlightenment in the projection of the Golgi apparatus. Hematoxylin and eosin stain; magnification $\times 400$

слюнных желез, гипофиза – для исключения других частых локализаций поражения. Целесообразно повторное исследование в динамике после терапии для достоверной оценки степени выраженности тубулоинтерстициального фиброза.

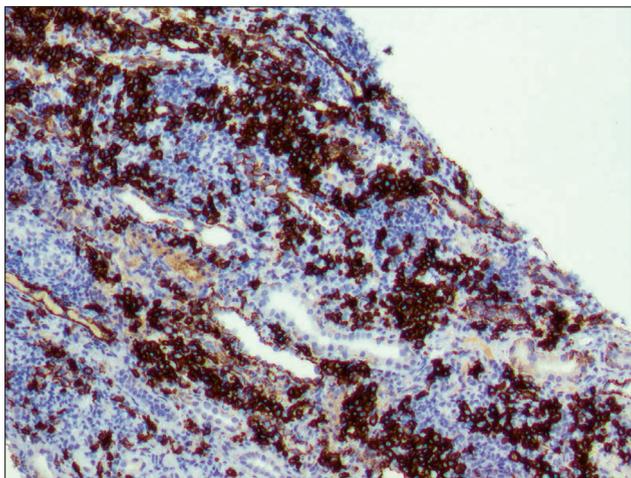


Рис. 3. Биопсия почки. Многочисленные крупные скопления активированных CD138-позитивных плазматических клеток в интерстициальном инфильтрате. Иммунопероксидазная реакция; увеличение $\times 100$

Fig. 3. Renal biopsy. Numerous large clusters of activated CD138-positive plasma cells in the interstitial infiltrate. Immunoperoxidase reaction; magnification $\times 100$

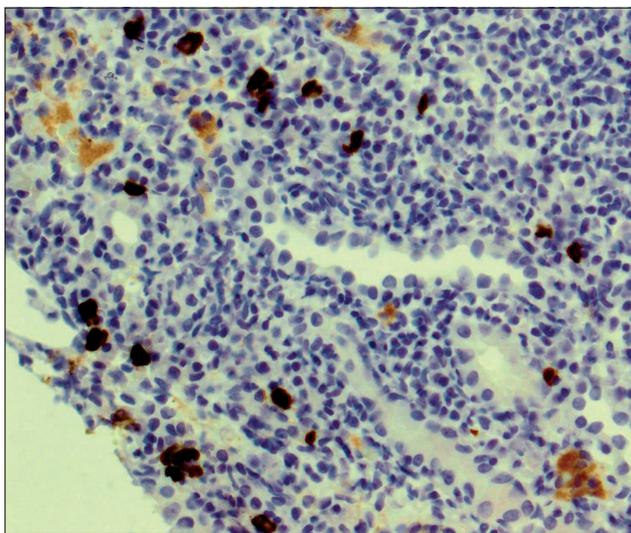


Рис. 4. Биопсия почки. В интерстициальном инфильтрате умеренное увеличение количества IgG4-позитивных плазматических клеток на большом увеличении (>10 клеток в поле зрения).

Иммунопероксидазная реакция; увеличение $\times 400$

Fig. 4. Renal biopsy. A moderate increase in the number of IgG4-positive plasma cells in interstitial infiltration with a large magnification (>10 cells in a field of vision). Immunoperoxidase reaction; magnification $\times 400$

С целью исключения других локализаций поражения проведено комплексное инструментальное обследование. При компьютерной томографии (КТ) брюшной полости и забрюшинного пространства выявлены многочисленные увеличенные (10-14 мм) парааортальные и паракаваальные лимфатические узлы, признаки отека ткани ПЖ, данных за уменьшение размеров ПЖ не получены. При КТ грудной полости, КТ органов малого таза, ультразвуковом исследовании (УЗИ) щитовидной железы,

магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов головы и шеи патологии выявлено не было. Исследование сывороточной концентрации IgG4 не проведено.

Учитывая анамнез заболевания, данные иммуноморфологического исследования и результаты КТ, имела место IgG4-АБ с поражением ретроперитонеальных лимфатических узлов, билиодigestивной зоны с развитием АИП и почек в виде тубулоинтерстициального нефрита. СД расценивался как вторичный по отношению к АИП. С учетом полученных данных сформулирован диагноз: IgG4-ассоциированная болезнь: острый тубулоинтерстициальный нефрит, аутоиммунный панкреатит, ретроперитонеальная лимфаденопатия. Сахарный диабет, специфический тип, целевой уровень гликемии достигнут, целевой уровень гликированного гемоглобина менее 6,5%.

В соответствии с международными рекомендациями по лечению IgG4-АБ [13] у данного пациента была возобновлена терапия ГК в начальной дозе 40 мг/сутки. На этом фоне показатели азотемии приблизились к верхней границе нормы (в июле 2016 г. креатинин крови 126 мкмоль/л), суточная протеинурия отрицательная. Анемия не регистрировалась. Уровень гликемии оставался на достигнутом целевом значении, схема инсулинотерапии не менялась.

В августе 2016 г. пациент самостоятельно прекратил прием ГК, уровень креатинина в дальнейшем не контролировал, у нефролога не наблюдался.

При госпитализации в апреле 2017 г. лабораторно регистрировались следующие показатели: глюкоза крови натощак 5,6 ммоль/л, гликированный гемоглобин 6,4%, креатинин сыворотки 119 мкмоль/л, АЛТ 85 Ед/л, АСТ 40 Ед/л, ГГТП 79 Ед/л, ЩФ 542 Ед/л, суточная протеинурия 2,14 г. Расчетная скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ составила 76 мл/мин/1,73 м². При повторной КТ брюшной полости и забрюшинного пространства были выявлены КТ-признаки аномального развития поджелудочной железы (имевшиеся и ранее, однако изначально не интерпретированные): кольцевидная поджелудочная железа была представлена единым конгломератом, охватывающим двенадцатиперстную кишку в виде "муфты", КТ-признаки фиброза ткани железы не обнаружены. Расширение внутрипеченочных желчевыводящих путей не выявлено. Сохранялась лимфаденопатия забрюшинного пространства (многочисленные парааортальные и паракаваальные лимфатические узлы размером до 1 см). По данным фиброэластометрии эластичность ткани печени составила 4,4 кПа, что соответствует 0 стадии фиброза.

Обсуждение

IgG4-АБ характеризуется мультиорганностью поражения, вовлечение органов в патологический процесс может протекать синхронно или метасинхронно.

Более половины пациентов к моменту постановки диагноза IgG4-АБ имеют признаки поражения нескольких органов, синхронно или последовательно [4]. Наиболее частыми органами-мишенями являются поджелудочная железа, слезные и слюнные железы, билиарный тракт, почки, легкие и аорта. Нефропатия в рамках IgG4-АБ чаще всего ассоциируется с сиалоаденитом, лимфаденопатией, панкреатитом [17]. Самым распространенным вариантом поражения почечной паренхимы является ТИН. У части пациентов ТИН дебютирует клиникой ОПП, в других случаях выявляется постепенное падение азот-выделительной функции почек. В представленном наблюдении отмечалось синхронное поражение поджелудочной железы и почек. Клиническая картина нефропатии соответствовала ТИН с развитием неолигурической формы ОПП. Особенностью ТИН в рамках IgG4-АБ является развитие гипокплементемии, патогенетический механизм которой в настоящий момент неясен [8, 17].

В рамках IgG4-АБ также возможно повреждение гломерулярного аппарата почек. Согласно данным проведенных исследований чаще всего встречается мембранозная нефропатия (МН), генез которой не ассоциирован с антителами к рецептору фосфолипиды А2. Клинически МН протекает с формированием нефротического синдрома. Гломерулярное и тубулоинтерстициальное воспаление могут протекать параллельно [3, 17]. В рассматриваемом случае через полтора года с момента дебюта заболевания была зарегистрирована высокая протеинурия при сохранной азотовыделительной функции почек. По данным японских исследователей [17], уровень креатинина крови оставался в пределах референсных значений почти у половины обследуемых пациентов с IgG4-ассоциированным ТИН, при этом диагноз ТИН имел морфологическое подтверждение. В то же время, у пациентов с протеинурией, превышающей 1 г/сутки, в биоптате почки выявлялись признаки МН, что указывает на необходимость исключения развития гломерулярного повреждения у конкретного больного. Несмотря на хороший гликемический контроль, в данном случае также возможно формирование диабетической нефропатии. Нефросклероз как причина значимой протеинурии вызывает сомнение, тем не менее, для определения характера почечного поражения требуется выполнение повторной биопсии почки.

Практически в половине случаев IgG4-ассоциированный панкреатит сопровождается развитием вторичного СД, что затрудняет применение стандартных схем терапии с использованием ГК для лечения данных пациентов. К другим проявлениям АИП 1 типа относятся абдоминальный болевой синдром, встречающийся менее чем у половины пациентов и характеризующийся малой интенсивностью, механическая желтуха, симптомы неспецифической диспепсии, астенический синдром. У значительного

числа пациентов отмечается сочетанное поражение ПЖ и билиарного тракта [19]. В связи с этим повышение активности ферментов цитолиза и холестаза у данного пациента требовало исключения развития IgG4-ассоциированного холангита. Однако в ходе инструментального обследования признаков развития билиарных стриктур внутрипеченочного отдела желчевыводящих путей, проксимальной части внепеченочных желчных протоков и интрапанкреатической части холедоха не выявлено. В связи с этим можно полагать, что повышение печеночных ферментов является результатом сдавления внепеченочных желчных протоков тканью аномально расположенной поджелудочной железы.

Патогенез заболевания изучен недостаточно. Молекула IgG4 обладает низкой иммуногенностью, в частности, она практически не способна активировать систему комплемента по классическому пути и участвовать в реакциях антитело-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности. В связи с этим антитело IgG4 рассматривается в качестве противовоспалительного агента [2]. В патогенезе заболевания присутствует аутоиммунный компонент, на что указывают гипергаммаглобулинемия, повышение концентрации аутоантител (ревматоидного фактора, антинуклеарных антител, антител к лактоферрину, карбоангидразе) и уровня γ -интерферона [24]. Цитокиновый дисбаланс, сопровождающийся увеличением секреции интерлейкинов (ИЛ) Th2-иммунного ответа (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13), эозинофилия периферической крови и повышение сывороточной концентрации IgE свидетельствуют о наличии аллергического компонента в патогенезе заболевания [9, 16].

В целом при IgG4-АБ параллельно протекают два процесса. Активация иммунокомпетентных клеток (макрофагов, миофибробластов, фибробластов) CD4⁺T-лимфоцитами приводит к индукции процессов фиброгенеза в пораженных тканях. В ответ отмечается компенсаторное увеличение числа IgG4-секретирующих плазматических клеток и антител IgG4, что способствует подавлению воспалительного ответа [8].

Постановка диагноза IgG4-АБ основывается на гистопатологических и иммуноморфологических результатах биопсии пораженного органа. Морфологическая картина при IgG4-АБ характеризуется наличием плотной, преимущественно плазмоцитарной инфильтрации с большим количеством IgG4-позитивных плазмочитов (более 10 в поле зрения при увеличении $\times 400$), характерного муароподобного (сториоформного, мраморного) фиброза и признаками облитерирующего флебита (признак факультативный). У представленного пациента в нефробиоптате отмечалась характерная морфологическая картина диффузного тяжелого тубулоинтерстициального воспаления с плазмоцитарной инфильтрацией (Рис. 3) и диагностически значимым увеличением

концентрации IgG4-позитивных плазматических клеток: 10-12 в поле зрения на большом увеличении (x400) (Рис. 4).

Важной частью диагностического алгоритма [21] IgG4-АБ является определение сывороточной концентрации IgG4, референсное значение которой не превышает 135 мг/дл. Однако, несмотря на продемонстрированное в ряде исследований [5, 7, 23] повышение IgG4 в сыворотке крови у значительного числа пациентов, специфичность данного серологического маркера оказалась недостаточно высокой. В настоящий момент сообщается о высокой диагностической надежности и прогностической ценности, в том числе для мониторинга активности заболевания, исследования количества IgG4+ позитивных плазмобластов в сыворотке крови методом проточной цитометрии [15, 22].

Препаратами первой линии для лечения IgG4-АБ являются ГК, однако частые рецидивы заболевания и побочные эффекты терапии ограничивают их использование. Применение базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) – Азатиоприна, Микофенолата мофетила, Циклоспорина, Метотрексата, Циклофосфамида – возможно в качестве "стероид-сберегающих" агентов для поддержания достигнутой ремиссии в случае резистентности и/или непереносимости ГК. Альтернативным вариантом лечения является использование генно-инженерных биологических препаратов – Ритуксимаба (РТМ). Возможно применение РТМ для стартовой терапии в случаях часто рецидивирующего течения заболевания, устойчивости к ГК и БПВП [6, 13]. Определение дальнейшей тактики ведения обсуждаемого пациента, в особенности необходимость возобновления иммуносупрессивной терапии, будет основываться на результатах повторной нефробиопсии. В рассматриваемом случае была продемонстрирована высокая эффективность ГК в плане восстановления функции почек. Тем не менее, влияние ГК на эндокринную функцию поджелудочной железы является неоднозначным. Одни исследователи заявляют об улучшении гликемического контроля у пациентов с вторичным сахарным диабетом в рамках IgG4-ассоциированного АИП [12], другие данное положение не подтверждают [14, 20]. Учитывая сохраняющуюся инкреторную недостаточность поджелудочной железы, требующую постоянной инсулинотерапии, в данном случае следует рассмотреть схемы лечения основного заболевания, предусматривающие комбинацию ГК и базисных противовоспалительных препаратов, либо ритуксимаба.

Заключение

Представленное наблюдение демонстрирует трудности диагностики IgG4-АБ. В клинических ситуациях, протекающих с поражением биллодигестивной зоны и почек (ТИН), необходимо учитывать

возможность развития IgG4-АБ, при которой эти органы являются наиболее частыми "мишенями". Лимфаденопатия также относится к частым проявлениям IgG4-АБ, однако требует исключения лимфо-плазмоцитарных заболеваний, саркоидоза, болезни Кастлемана и других состояний.

ОПП, возникающее без очевидных причин у молодых лиц, представляет значительный интерес. Данные ситуации требуют исключения развития нефропатии в рамках системных заболеваний соединительной ткани, лимфоплазмоцитарных заболеваний [1] и других более редких причин. Необходимо отметить, что неолитический вариант ОПП позволяет поставить клинически диагноз острого ТИН, однако при этом необходим тщательный поиск причины его развития. В случае неустановленной или сомнительной этиологии острого ТИН показано выполнение нефробиопсии с обязательным применением в гистологическом исследовании стандартной световой микроскопии и дополнительных морфологических методов (иммунофлюоресценции, иммуногистохимии).

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Волошинова Е.В., Захарова Е.В., Столяревич Е.С. и др. Случай острого Т-лимфобластного лейкоза/лимфомы, манифестировавшего острым почечным повреждением. *Нефрология и диализ*. 2012.14(1):68-72.
2. Voloschinova E.V., Zakharova E.V., Stolyarevich E.S. Sluchay ostrogo T-limfoblastnogo leykoza/limfomy, manifestirovavshego ostrym pochechnym povrezhdeniem. *Nephrology and dialysis*. 2012.14(1):68-72.
3. Alexander M.P. et al. Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG4-related disease. *Kidney Int*. 2013.83(3):455-462.
4. Brito-Zerón P., Ramos-Casals M., Bosch X. et al. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun. Rev*. 2014.13(12):1203-1210.
5. Carruthers M.N., Khosroshahi A., Augustin T. et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann. Rheum. Dis*. 2015.74(1):14-8.
6. Carruthers M.N., Topazian M.P., Khosroshahi A. et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann. Rheum. Dis*. 2015.74(6):1171-7.
7. Chenk W., Chan J.K. IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv. Anat. Pathol*. 2010.17(5):303-32.
8. Cortazar F.B., Stone J.H. IgG4-related disease and the kidney. *Nat. Rev. Nephrol*. 2015.11(10):599-609.
9. Della Torre E., Mattoo H., Mahajan V.S. et al. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease.

Allergy. 2014.69(2):269-272.

10. *Deshpande V., Zen Y., Chan J.K. et al.* Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod. Pathol.* 2012.25(9):1181-1192.

11. *Kamisawa T., Fumata N., Hayashi Y. et al.* A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J. Gastroenterol.* 2003.38(10):982-984.

12. *Kamisawa T., Okazaki K., Kawa S. et al.* Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 2014.49(6):961-70.

13. *Khosroshahi A., Wallace Z.S., Crowe J.L. et al.* International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheum.* 2015.67(7):1688-99.

14. *Kubota K., Watanaba S., Uchiyama T. et al.* Factors predictive of relapse and spontaneous remission of autoimmune pancreatitis patients treated/not treated with corticosteroids. *J. Gastroenterol.* 2011.46(6):834-42.

15. *Mattoo H., Mahajan V.S., Della-Torre E. et al.* De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014.134(3):679-87.

16. *Okazaki K., Uchida K., Ohana M. et al.* Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology.* 2000.118(3):573-581.

17. *Saeki T. et al.* Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010.78(10):1016-1023.

18. *Stone J.H., Khosroshahi A., Deshpande V. et al.* Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum.* 2012. 64(10):3061-7.

19. *Takuma K., Kamisawa T., Igarashi Y.* Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011.23(1):80-87.

20. *Uchida K., Yazumi S., Nishio A. et al.* Long-term outcome of autoimmune pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 2009.44(7):726-32.

21. *Umebara H., Okazaki K. et al.* Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod. Rheumatol.* 2012.22(1):21-30.

22. *Wallace Z.S., Mattoo H., Carruthers M. et al.* Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis.* 2015.74(1):190-195.

23. *Zen Y., Nakanuma Y.* IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010.34(12):1812-9.

24. *Zen Y., Nakanuma Y.* Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011.23(1):114-8.

Дата получения статьи: 16.11.2017

Дата принятия к печати: 07.03.2018

Submitted: 16.11.2017

Accepted: 07.03.2018