

Болезни, ассоциированные с иммуноглобулином G

А.Г. ЧУЧАЛИН

ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА», Москва, Россия

Аннотация

Описаны болезни, ассоциированные с нарушениями синтеза иммуноглобулина G и его подклассов. Приведен анализ роли как дефицита, так и его повышенной продукции в диагностике и лечении ряда заболеваний у человека.

Ключевые слова: иммуноглобулин G, иммуноглобулин G4, синдром переменного иммунодефицита, аутоиммунный панкреатит, склерозирующий холангит, ретроперитонеальный фиброз.

Disease associated with immunoglobulin G

A.G. CHUCHALIN

Scientific research Institute pulmonology Federal medical and biological Agency, Moscow, Russia

Diseases associated with disorders of immunoglobulin g synthesis and its subclasses are described. The analysis of the role of both deficiency and its increased production in the diagnosis and treatment of a number of diseases in humans.

Keywords: immunoglobulin G, immunoglobulin G4, variable immunodeficiency syndrome, autoimmune pancreatitis, sclerosing cholangitis, retroperitoneal fibrosis.

АИП – аутоиммунный панкреатит
РПФ – ретроперитонеальный фиброз
СВИ – синдром переменного иммунодефицита
СХ – склерозирующий холангит

ФА IgG4 – фиброз, ассоциированный с IgG4
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
IgG – иммуноглобулин G

Клиническая практика последних лет, дополненная исследованиями в области иммунного статуса человека, позволила выделить группу болезней, ассоциированных с нарушенным синтезом иммуноглобулина G (IgG). Иммуноглобулин как биологический маркер может быть применен в диагностическом процессе при различных заболеваниях: рецидивирующие инфекционные заболевания как верхнего, так и нижнего отделов дыхательных путей, бронхиальной астме, бронхоэктазии, васкулитах, миеломной болезни и многих других заболеваниях.

Цель данной статьи состоит в том, чтобы представить анализ роли как дефицита синтеза IgG, так и его повышенной продукции в диагностике и лечении ряда заболеваний у человека.

Биологическая функция IgG состоит в инициации процесса опсонизации патогенов, внедрившихся в организм человека. Процесс опсонизации необходим для воспалительной активации фагоцитов, который, как известно, осуществляется нейтрофилами и макрофагами. Другой важной биологической ролью IgG является активация системы комплемента. Таким образом, IgG играет ключевую роль в формировании защиты организма человека от инвазии патогенных микроорганизмов, а также инородных частиц. Иммунологическая реакция осуществляется через Fab-фрагмент иммуноглобулина, который связывается с Fc-фрагментом фагоцитов. Однако следует подчеркнуть, что иммунологическая активность подклассов IgG различна; ниже речь пойдет о роли каждого из них в воспалительной реакции.

IgG состоит из четырех подклассов: IgG – 1, IgG – 2, IgG – 3, IgG – 4. На **рисунке** представлена структура подклассов IgG.

Синтез тяжелых цепей IgG кодируется генами Сγ-1, Сγ-2, Сγ-4, локализованных на 14-й паре хромосом. Эта генетическая информация необходима для установления факта делеции гена при развитии иммунодефицитного состояния. Каждый из подклассов IgG отличается друг от

друга расположением сульфгидрильных мостиков, что изображено на **рисунке**.

Подклассы IgG разнятся также по их концентрации в сыворотке крови: IgG1 – 300 мг/дл; IgG2 – 50 мг/дл; IgG3 – 25 мг/дл; IgG4 – 1 мг/дл.

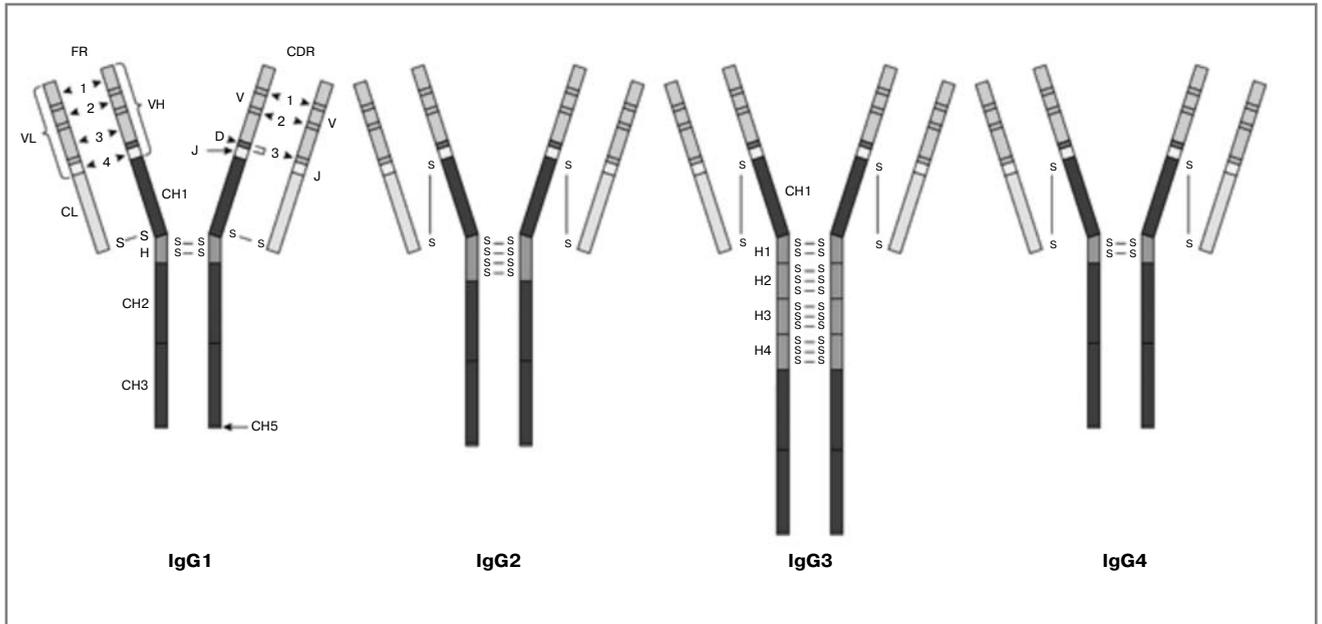
Иммуноглобулин проникает через плаценту, участвуя в формировании пассивного иммунитета ребенка. Следует подчеркнуть, что через плаценту не проникает IgG2, поэтому он не участвует в формировании иммунитета. Выше приведена концентрация иммуноглобулинов в сыворотке крови взрослых; физиологическая норма у детей первых лет жизни другая, что необходимо учитывать при оценке иммунодефицитного состояния. Продолжительность биологической жизни определяется устойчивостью иммуноглобулина к протеолитической активности. Так, продолжительность биологической активности IgG3 не превышает 8 сут, в то время как IgG1, IgG2, IgG4 составляет 3 нед.

Болезни, протекающие с пониженной продукцией IgG. Патогенетические механизмы иммунодефицита IgG могут происходить из-за делеции генов, нарушения процесса транскрипции, дисрегуляции синтеза цитокинов, определяющих межклеточное взаимодействие, а также описан эффект аллотипов.

Гетерозиготная делеция генов Сγ-1, Сγ-2 и Сγ-4 описана при синдроме дефицита IgG. Реже встречается гомозиготная делеция, которая характеризуется тотальным дефицитом всех подклассов IgG. У этой категории больных также отмечалось снижение концентрации IgA1 и IgE. Предположительно, генетический процесс затронул синтез тяжелых цепей геном, кодируемым на 14-й паре хромосом.

Нарушение процесса транскрипции описано у больных с дефицитом IgG4. Измененный синтез подкласса иммуноглобулина развивается вследствие полиморфизма фрагмента рестрикции RFLP 5' в локусе S-гамма.

Дефект в продукции интерферона-гамма описан при дефиците синтеза IgG2 подкласса. Цитокины оказывают влияние на процесс формирования функциональной актив-



Структура подклассов IgG.

ности В-лимфоцитов, регулируя биологическую активность CD4+ Т-хелперов (Th1).

При некоторых формах иммунодефицита IgG определенную патогенетическую роль могут играть аллотипы. Так, описано иммунодефицитное состояние при аллотипе G2m(n), при котором оказалась низкая концентрация IgG2, IgG3.

В последние годы проведены эпидемиологические исследования по выявлению распространенности иммунодефицита IgG как на популяционном уровне, так и целевых группах больных с частыми эпизодами респираторной инфекции. Так, развитие иммунодефицита установлено у некоторых пациентов, перенесших затяжной воспалительный процесс органов дыхания. У половины детей, страдающих бронхиальной астмой, выявлен иммунодефицит IgG. В детские годы иммунодефицитное состояние чаще встречается среди мальчиков, в то время как среди взрослого населения оно большей частью регистрируется в женской популяции. Предполагается, что гормональный фон оказывает влияние на уровень проявления иммунодефицита IgG.

С начала 70-х годов прошлого столетия проводятся систематические исследования по иммунному статусу человека. Эти исследования позволили установить распространенность иммунодефицита IgG в различных популяционных группах; установлена варибельность в содержании иммуноглобулина и обращено внимание на тот факт, что у определенной группы людей отсутствуют какие-либо клинические проявления при установленном низком уровне одного из подклассов IgG. Особое внимание обращалось на лиц, склонных к инфекционным заболеваниям респираторной системы: синуситам, тонзиллитам, бронхопневмониям, плевритам. Наиболее часто иммунодефицитное состояние выявлялось среди детей, часто болеющих инфекционными заболеваниями дыхательной системы и склонных к их рецидивирующему течению.

Таким образом, в настоящее время принято подразделять иммунодефицитное состояние по IgG на бессимптомные формы и протекающие с клинической картиной инфекционных, аутоиммунных, аллергических заболеваний. Для установления дефицита иммуноглобулина рекомендуется исследовать у пациента полный анализ крови, определить IgA, IgM, IgE, IgG и у некоторых больных, особенно детей, определить также IgD. Наиболее изученным является иммунодефицит подклассов IgA и IgG; в последнем выделяют следующие подклассы: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. В большом проценте случаев сочетается дефицит как IgG, так и IgA, чем пытаются объяснить высокую склонность данных индивидуумов к инфекционным заболеваниям как верхних, так и нижних отделов дыхательных путей.

Из всех вариантов иммунодефицита IgG наиболее частым является дефицит первого подкласса. Так как IgG1 составляет 2/3 от гамма-глобулина, то дефицит по данному подклассу иммуноглобулина всегда сопровождается развитием гипогаммаглобулинемии. С практической точки зрения всегда рекомендуется провести исследование подклассов IgG, если выявляется феномен гипогаммаглобулинемии. Возможно, что низкая концентрация иммуноглобулина может носить переходный характер, что можно наблюдать при синдроме варибельного иммунодефицита (СВИ). Рекомендуется с течением времени, особенно в период стойкой ремиссии перенесенного инфекционного заболевания дыхательных путей, повторить исследование на содержание IgG и его первого подкласса. Этот диагностический прием позволяет исключить СВИ и определить тактику индивидуальной иммуномодулирующей терапии. Частота встречаемости дефицита IgG1 около 4% и часто сочетается с дефицитом IgA и IgM.

В клинической картине доминируют две группы заболеваний. Наиболее часто можно наблюдать как детей, так и взрослых в группе часто болеющих вирусно-бактериальными заболеваниями дыхательных путей. Другую группу составляют больные бронхиальной астмой, среди которых вирус-индуцированная астма встречается наиболее часто. У некоторых больных иммунодефицит IgG1 сочетается с повышением концентрации в сыворотке крови IgA и IgM в комбинации с дефицитом IgG3.

Сведения об авторе и контактная информация:

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАН, д.м.н., проф., главный терапевт-пульмонолог Минздрава РФ, директор, e-mail: chuchalin@inbox.ru

Иммунодефицит IgG2 чаще встречается в детской популяции, чем во взрослой. Дети с дефицитом данного иммуноглобулина часто болеют затяжными инфекционными заболеваниями верхнего и нижнего отделов дыхательных путей. Описана комбинированная форма иммунодефицита IgA и IgG4.

С IgG2 связывают процесс образования антител при воздействии полисахаридного капсульного антигена. При дефиците IgG2 пациенты предрасположены к инфекции, которая вызывается *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae type b*, *Neisseria meningitidis*. В клинической картине доминируют такие заболевания, как отит среднего уха, синусит, рецидивы бронхита. В более тяжелых случаях развивается пневмония, менингококкемия. При частых обострениях легочных инфекционных заболеваний появляются бронхоэктазы, может сформироваться хроническая пневмония. Данная категория детей должна быть отнесена в группу высокого риска развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

При динамическом исследовании концентрации IgG2 отмечается значительная вариабельность его в зависимости от возраста. У детей первого года жизни концентрация иммуноглобулина составляет лишь 20% от той, которая регистрируется у взрослого человека. Необходимо подчеркнуть, что концентрация IgG2 по сравнению с другими подклассами наиболее низкая, но к концу первого года, в последующем на пятом году жизни и, наконец, к подростковому периоду достигает концентрации взрослого человека. Одним из объяснений динамики концентрации IgG2 является реакция иммунной системы на полисахаридный комплекс. Наблюдаются индивидуумы с полным отсутствием данного иммуноглобулина, что связано с мутацией гена гамма-2.

С дефицитом IgG2 ассоциирована определенная группа заболеваний. Среди них числятся аутоиммунные заболевания: системная красная волчанка, ювенильный диабет, первичный синдром Сьегрена, аутоиммунная цитопения, васкулит Шенлейна-Геноха (васкулит IgG).

К другой группе заболеваний, которые ассоциированы с первичным дефицитом IgG2, относятся хронический кожный кандидоз и атаксия-телеангиэктазия, протекающая на фоне дефицита синтеза интерферона-гамма. В литературе описано развитие синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) на фоне первичного иммунодефицита IgG2, а также при синдроме «трансплантат против хозяина». Дефицит иммуноглобулина описан также при муковисцидозе, лимфоме, при тяжелом течении гриппа, аллергическом колите.

При эпидемиологических исследованиях установлено, что дефицит IgG2 определен у 10% больных с бронхоэктазами. В клинической практике необходимо учитывать дефицит иммуноглобулина при проведении вакцинопрофилактики против пневмококковой вакцины, так как у этой категории людей противовакцинальный иммунитет формируется с запоздалой реакцией. Однако с возрастом восстанавливается физиологический ответ на полисахаридную вакцину.

Дефицит IgG3 чаще встречается у взрослых, чем у детей. Он может быть представлен селективным иммунодефицитом или же в комбинации с IgG1. Для этой категории пациентов характерен выраженный синдром гипогаммаглобулинемии. IgG3 принимает участие в формировании иммунитета при инфицировании *Moraxella catarrhalis* и *Streptococcus pyogenes*, которые часто встречаются при обострении ХОБЛ и рецидивирующих пневмониях. Обращает на себя внимание тот факт, что исходно может определяться

нормальное содержание иммуноглобулина, которое не повышается после вакцинации.

В оценке иммунодефицита IgG и его подклассов придается значение иммунному ответу после вакцинопрофилактики. Однако каждый из подклассов реагирует на процесс иммунного ответа по-разному, что необходимо учитывать при оценке иммунодефицита. При дефиците IgG3, как правило, наблюдается хороший ответ на полисахаридную антипневмококковую вакцину.

У пациентов с дефицитом IgG3 ассоциирующими заболеваниями являются бронхиальная астма, частые обострения хронического бронхита, инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта, лимфоцитарный менингит, а также герпетическая инфекция, ювенильный сахарный диабет, рожистое воспаление. В литературе описан комбинированный дефицит IgG3, который сочетался с дефицитом C2-компонента комплемента.

Дефицит IgG4 является достаточно распространенным в общей популяции; чаще всего он протекает бессимптомно. Описаны комбинированные формы дефицита IgG4 с IgA и IgG2. У этой категории больных часто наблюдались повторные пневмонии и бронхоэктазы. С дефицитом IgG4 ассоциированы такие заболевания, как атаксия-телеангиэктазия, аллергический колит, кандидоз слизистых, синдром Дауна, дефицит гормона роста.

Диагностический алгоритм при дефиците IgG и его подклассов включает оценку перенесенных инфекционных заболеваний как верхнего, так и нижнего отделов дыхательных путей. Особое внимание следует обратить на возраст, в котором развились инфекционные заболевания, характер инфекционного процесса, его локализация, микробиологический пейзаж воспалительного секрета, ответ на проводимую терапию. Необходимо оценить эффективность проводимой вакцинопрофилактики и ответ особенно на антипневмококковую вакцину. Лабораторная диагностика диагностического алгоритма включает развернутый анализ крови, исследование общего уровня IgG, IgM, IgA, IgE. Рекомендуется провести исследование антител к полисахаридным антигенам: дифтерийному токсину, столбнячному токсину, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, а также компонентам комплемента.

Особое место занимает исследование подклассов IgG и изменение их концентрации в сыворотке крови после проведенной вакцинации. Последнее положение очень важно для правильной трактовки возможного дефицита IgG и его подклассов. Желательно данную информацию обсудить с клиническим иммунологом, чтобы сформировать иммунологический диагноз. У детей необходимо проводить иммунологическое исследование в разных возрастных группах: до двух лет, около пяти лет и в подростковом периоде. Повторные исследования иммунологического статуса необходимо осуществлять при каждом эпизоде вакцинопрофилактики.

Особую группу составляют больные, которые подвергнуты трансплантации органов и тканей. Опыт нашей клиники накоплен применительно к больным с трансплантацией легких. Согласно протоколу включения больных в лист ожидания на трансплантацию, они получают серию вакцин, и, как показывает опыт, больные по-разному реагируют на вводимые вакцины. Некоторые из пациентов нуждались в повторной вакцинации, так как у них не формировался иммунный ответ. В послетрансплантационном периоде, когда больные получают агрессивную иммуносупрессирующую терапию, вновь возникает вопрос о необходимости повторного введения вакцин, чтобы повысить устойчивость реципиента к инфекционным заболеваниям. Иначе говоря, им-

мунодефицитное состояние является динамическим процессом, и у одного и того же человека оно может протекать по-разному.

Каждый из подклассов IgG оценивается по-разному и требует дифференцированного подхода. Так, при дефиците IgG1 инфекционные заболевания, как правило, дыхательных путей протекают на фоне гипогаммаглобулинемии. Эта категория лиц нуждается в проведении вакцинопрофилактики антипневмококковой вакциной. Дефицит IgG2 часто носит комбинированный характер и сочетается с дефицитом IgA и IgG4. Больные с данной формой иммунодефицита активно реагируют на процесс вакцинации, которая может привести к выравниванию показателей иммунного статуса. Неблагоприятный прогноз описан у лиц с комбинированным дефицитом IgG3 и IgG1. Вакцинация в этих случаях не дает обнадеживающих результатов. Наконец, при дефиците IgG и его четвертого подкласса, как правило, формируется поствакцинальный иммунитет. Необходимо подчеркнуть, что оценка иммунного статуса у человека на протяжении его жизни должна производиться несколько раз в зависимости от возраста, переносимого заболевания и формирования поствакцинального иммунитета. В диагностическом процессе необходимо различать первичное и вторичное иммунодефицитное состояние. Определенную группу представляют больные лейкемией, лимфомами и другими злокачественными новообразованиями, а также переносимые инфекционные заболевания (герпетическая группа, грибковые заболевания). Вторичный иммунодефицит может развиваться у лиц, которые получают терапию глюкокортикостероидами, иммуносупрессорами, антиэпилептическими и другими лекарственными средствами. Вторичные иммунодефициты можно наблюдать у больных энтеропатиями, нефротическим синдромом и с травмами. Табакокурение также может стать причиной дефицита IgG2.

Лечебный алгоритм для больных с бессимптомным течением дефицита IgG сводится к наблюдению. Этой категории лиц показана вакцинопрофилактика, и если они не ответили на полисахаридную антипневмококковую вакцину, то желательнее рассмотреть возможность применения конъюгированной вакцины. Необходимо исходить из того, что данная группа пациентов угрожаема по тяжести протекающим инфекционным заболеваниям. Лечебный алгоритм у контингента больных с клиническими проявлениями дефицита IgG основан на применении антибактериальной терапии в период обострения инфекционных заболеваний, которую у отдельной группы лиц назначают с профилактической целью.

У больных с тяжело протекающими инфекционными заболеваниями и при этом сниженной эффективностью антибактериальной терапии рекомендуется заместительная терапия иммуноглобулинами. Иммуноглобулин вводят внутривенно (в/в) каждую 4-ю неделю из расчета 600 мг на 1 кг массы тела. При принятии решения о назначении в/в введения иммуноглобулина необходимо исходить из природы иммунодефицита. Заместительная терапия показана больным с дефицитом IgG2 и IgG4. Рекомендуется сочетать иммунную терапию с вакцинопрофилактикой. В обычной клинической практике иммуноглобулин вводится в течение 1-2 лет. У детей, перешедших в более взрослую группу, как правило, необходимость в этом исчезает. Вопрос о назначении заместительной терапии иммуноглобулинами может встать у лиц со сниженным иммунным ответом как на полисахаридную, так и на конъюгированную вакцину.

Прогноз у лиц с дефицитом IgG в целом благоприятен. Однако необходимо исходить из активной программы вакцинации детей и взрослых, раннего выявления инфекцион-

ных заболеваний и назначения эффективных антибактериальных средств. Если болезнь прогрессирует, то терапией резерва является заместительная терапия иммуноглобулинами. Рекомендуется проводить мониторинговое наблюдение за иммунным статусом больных и проводить исследование подклассов IgG в различных возрастных группах детей и подростков. С течением времени удается добиться хорошего результата при условии соблюдения вышеизложенной программы. Следует отметить, что иммунодефицит в клинической практике часто может выявляться у больных бронхиальной астмой. У этой категории больных отмечаются частые инфекционные заболевания вирусно-бактериальной природы и снижена эффективность терапии глюкокортикостероидами.

Таким образом, при тяжелом течении бронхиальной астмы рекомендуется проводить исследование не только IgE, но и обращать внимание на возможность иммунодефицита одного из подклассов IgG. При этих формах бронхиальной астмы показана сезонная вакцинопрофилактика против гриппа и плановая с применением антипневмококковой вакцины.

Противоположным иммунодефицитам подклассов IgG является заметное повышение в сыворотке крови одного из них и сниженное содержание других подклассов. Этот феномен получил название моноклональной гаммапатии IgG; его можно диагностировать при миеломной болезни, доброкачественной парапротеинемии и некоторых других лимфопролиферативных заболеваниях. Особое место занимает селективное повышение концентрации IgG4. Он ассоциируется с формированием идиопатических фиброзов. Так, в клинической практике описан ретроперитонеальный фиброз (РПФ), аутоиммунный панкреатит (АИП), склерозирующий холангит (СХ), гипертрофия слюнных желез, сиаладенит, интерстициальная пневмония и др. Объединяющим признаком этой разнообразной группы заболеваний является инфильтрация отечной ткани плазматическими клетками, на поверхности которых определяются рецепторы к IgG4.

Фиброзы, ассоциированные с повышенной продукцией IgG4

Идиопатические фиброзы продолжают привлекать внимание исследователей. В последние годы в литературе накоплен большой материал по природе фиброзных процессов в организме человека. Особое внимание привлечено к фиброзным процессам, ассоциированным с повышенным синтезом IgG4. До недавнего времени отсутствовали данные о возможной патогенетической близости таких заболеваний, как АИП, РПФ, болезнь Микулитца и многие другие. Прогресс связан с тем фактом, что при разной локализации фибротического процесса и разнообразной клинической картине их объединяет лимфоплазматическая инфильтрация органа-мишени, наличие плазмобластов в периферической крови и повышенный уровень IgG4.

В литературе существовало несколько вариантов обозначения подобной формы идиопатического фиброза: IgG4-ассоциированные болезни, IgG4-синдром, IgG4-ассоциированные склерозирующие болезни, системные склерозирующие болезни, ассоциированные с IgG4, аутоиммунные заболевания, ассоциированные с IgG4, полиорганный лимфопролиферативный синдром, ассоциированный с IgG4, синдром гиперпродукции IgG4, синдром системной продукции IgG4, ассоциированный с пролиферацией плазматических клеток, мультифокальный идиопатический фибросклероз и др. В настоящее время принятым терми-

ном является «фиброз, ассоциированный с IgG4» (ФА IgG4).

Патогенетической особенностью, которая легла в основу выделения ФА IgG4, является установление факта лимфоплазматической инфильтрации фиброзной ткани с положительной реакцией плазматических клеток на IgG4. Воспалительная реакция ткани также сопровождается облитерирующим флебитом, эозинофилией. В сыворотке крови повышается концентрация IgG4 (свыше 135 мг/дл). У отдельных больных не регистрируется повышенная концентрация иммуноглобулина в сыворотке крови, однако сохраняется типичная гистологическая картина. Назначение глюкокортикостероидов, которые рекомендуют назначать при ФА IgG4, может приводить к обратному развитию лимфоплазматической инфильтрации и влиять на концентрацию в сыворотке крови IgG4.

В последние годы стали проводить эпидемиологические исследования по распространенности ФА IgG4. Данная форма идиопатического фиброза чаще встречается у пожилых мужчин. Наиболее частой клинической формой ФА IgG4 является РПФ, АИП, тубулоинтерстициальный нефрит. Необходимо исходить из того положения, что ФА IgG4 может сопровождаться вовлечением в патологический процесс многих других органов у человека. Однако строгих эпидемиологических исследований по проблеме распространенности ФА IgG4 не проводилось. Отмечено, что мужчины страдают чаще женщин и у них идиопатический фиброз протекает в более тяжелой форме. Патогенез ФА IgG4 изучен недостаточно. Обращает на себя внимание, что при данной форме фиброза наблюдается как аутоиммунный процесс, так и у этой категории больных отмечена склонность к аллергическим реакциям. Гистологическая картина ФА IgG4 характеризуется выраженными фиброзными изменениями того органа, который стал местом развития патологического процесса. В отдельных местах на фоне фиброзной ткани можно наблюдать участки инфильтрации лимфоцитами и плазматическими клетками, которые несут рецепторы к IgG4. В литературе обсуждается вопрос о том, насколько специфично повышение концентрации данного иммуноглобулина для ФА IgG4. Основное предположение сводится к тому, что IgG4 не носит патогенетической роли. В качестве доказательства приводятся примеры повышенной продукции IgG4 при болезни Кастлемана, эозинофильной гранулеме, синдроме Черджа–Стросса (Churg-Struss). Первичный иммунологический ответ при ФА IgG4 остается не ясным.

Повышенная концентрация IgG4 может свидетельствовать об аутоиммунном воспалительном процессе, как это можно наблюдать при АИП. В пользу этой точки зрения приводятся данные по повышенной концентрации антинуклеарного антиревматоидного факторов. Описаны аутоантитела к лактоферрину, предполагается связь с *Helicobacter pylori*, иммунные комплексы которых проникают в ткани почек, поджелудочной железы и др.

С повышенной концентрацией IgG4 связывают развитие аллергических реакций у человека, что было отмечено при аллергическом рините и бронхиальной астме. Следует отметить, что наряду с повышенной продукцией IgG4 отмечалось и повышение как общего, так и специфического IgE. Значительная часть больных с ФА IgG4 имеют повышенную концентрацию эозинофилов в крови.

Идентификация CD4 Т-лимфоцитов является важным шагом в понимании аутоиммунного процесса при ФА IgG4. Цитотоксические лимфоциты возможно продуцируют гранцим В и перфорин. Другими медиаторами фиброзного процесса является вовлечение в патологический процесс систе-

мы интерферона, интерлейкина-1. Современная гипотеза происхождения ФА IgG4 предполагает пролонгированное антигенное воздействие на иммунную систему. Особое внимание привлекает локальная форма идиопатического фиброза, которая реже встречается при полиорганном процессе. С длительным воздействием антигена на иммунную систему связывают также появление длительно живущих плазмобластов. Появление их в периферической крови рассматривают как один из иммунологических маркеров ФА IgG4.

Клиническая картина ФА IgG4 отличается многообразием в своих проявлениях, что определяет степень фибротического процесса, развитием аутоиммунного воспаления или же аллергической реакцией. Решающее значение в клинических проявлениях ФА IgG4 играет локализация процесса в том или же ином органе или же нескольких органов. Фиброзный очаг при ФА IgG4 может локализоваться в орбитальной области, в ретроперитонеальном пространстве, поджелудочной железе и т.д., что, естественно, скажется на клинических проявлениях ФА IgG4. Больше данных накоплено при наблюдении за больными АИП, РПФ и стриктуре мочеточника. Малоизученной проблемой является исследование ФА IgG4 с поражением паренхимы легочной ткани. Врачи многих специальностей могут быть вовлечены в диагностический и лечебный процесс при ФА IgG4. Так, в практике стоматологов встречаются больные с сиаладенитом; офтальмологов – с опухолевидными изменениями параорбитальной области и гипертрофией слезных желез. В практике хирурга наблюдаются больные АИП, аневризмой аорты, РПФ, СХ. В практике уролога встречаются больные со стриктурой мочеточника. Возможны и другие формы проявления ФА IgG4. Номенклатура ФА IgG4 приводится ниже:

- Первый тип АИП
- Склерозирующий холангит (СХ)
- Болезнь Микулитца (сиаладенит, дакриоаденит)
- Болезнь Кютнера (склерозирующий сиаладенит)
- Воспаление орбитальной части глаза (псевдотумор)
- Хронический склерозирующий дакриоаденит
- Болезнь Ормонда (идиопатический ретроперитонеальный фиброз)
- Хронический склерозирующий аортит и периаортит
- Болезнь Риделя (тиреоидит)
- Интерстициальный пневмонит
- Интерстициальный и мембранозный гломерулонефрит
- Гипофизит
- Пахименингит

Лимфаденопатия при ФА IgG4 встречается более чем в 80% случаев. Она, как правило, отмечается при других клинических проявлениях ФА IgG4, однако может носить изолированный характер. Интерпретация гистологической картины биоптата лимфатического узла всегда представляет большие трудности. Диагностическим критерием служит обнаружение плазмобластов, несущих на своей поверхности рецепторы к IgG4. Размеры лимфатических узлов превышают 2–4 см. Пакеты лимфоузлов могут регистрироваться в области корней легких, в забрюшинном пространстве; они не спаяны между собой и при пальпации их консистенция эластична. При гистологическом исследовании обращает на себя внимание их инфильтрация эозинофилами. Лимфоидные фолликулы могут иметь разную морфологическую организацию: мультицентрическую, фолликулярную гиперплазию, псевдотуморозную и другие морфологические варианты. Пациенты с лимфаденопатией корней легких могут имитировать саркоидоз.

Ниже рассматриваются отдельные клинические формы ФА IgG4. Наиболее изученным является АИП. В японской популяции он распространен с частотой 0,82 на 100 000 населения. Среди всех форм панкреатита на долю ФА IgG4 приходится около 2%, т.е. АИП не является доминирующей формой патологии поджелудочной железы. Выделяют несколько клинических вариантов этой формы панкреатита: желтушная, безболевая и псевдотуморозная. Частым сопутствующим заболеванием является развитие сахарного диабета второго типа. У большинства пациентов выявляются признаки СХ, лимфаденопатия, гипертрофия слезных и слюнных желез. В дифференциальной диагностике наибольшие трудности представляет рак поджелудочной железы. Повышение в сыворотке крови концентрации IgG4 свыше 134 мг/дл позволяет исключить раковую природу увеличенной в размерах поджелудочной железы, которая инфильтрируется плазматическими клетками и лимфоцитами. В диагностическом процессе прибегают к методам имидж-диагностики и при необходимости выполняют биопсию поджелудочной железы.

СХ относится к числу редких заболеваний. Выделяют первичный СХ, в противовес которому существует ФА IgG4 СХ. Вторая форма холангита часто наблюдается как проявление экстрапанкреатического аутоиммунного фиброзирующего процесса. Следует особенно подчеркнуть трудности проведения дифференциальной диагностики между двумя формами СХ и карциномой желчевыводящих путей. Трудности возникают и при проведении биопсии с последующей гистологической обработкой полученного биоптата. Диагностическим критерием может служить инфильтрация желчных протоков плазматическими клетками с повышенной продукцией IgG4. При холангиокарциноме выявляется нарушение обмена билирубина, что проявляется в развитии обструктивной желтухи.

При ФА IgG4 в патологический процесс могут вовлекаться слюнные и слезные железы. У больных сиаладенитом ФА IgG4 встречается более чем в 17% случаев. У отдельной категории больных сиаладенит предшествует другим клиническим проявлениям ФА IgG4 и часто сочетается с кандидозом слизистой оболочки полости рта. Фибротический процесс и облитерирующий флебит часто начинаются с подчелюстных желез. Характерным признаком является инфильтрация пораженных участков лимфоцитами и плазматическими клетками, несущими рецепторы к IgG4. В сыворотке крови можно наблюдать повышенную концентрацию IgG4 и IgE, что может быть использовано при дифференциальной диагностике с болезнью Сьегрена. Сиаладенит часто протекает на фоне АИП, СХ, интерстициального нефрита. Возможно, что сочетание сиаладенита при ФА IgG4 и при болезни Сьегрена недостаточно изучено. Можно предполагать, что это единый процесс. У некоторых больных этот вариант сиаладенита протекает на фоне сухости слизистых оболочек полости рта, глаз и артралгий.

Заключение

Болезни, связанные с IgG4, находятся в начале пути их познания, но уже сейчас совершенно понятна междисциплинарность патологии, основанной на иммунном патогенезе. Дальнейшее раскрытие механизмов формирования патологических процессов обещает нам успехи в открытии новых подходов к лечению больных с разнообразными вариантами иммунных нарушений.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.01.2018