

# Иммуноглобулин G4-ассоциированные заболевания с поражением легких

*М.Ю.Бровко<sup>1</sup>, Л.А.Акулкина<sup>2</sup>, В.И.Шоломова<sup>1,2</sup>, Л.Французевич<sup>2</sup>, А.С.Тертычный<sup>1</sup>, А.Ш.Янакаева<sup>1</sup>, Д.В.Коновалов<sup>1</sup>, А.И.Гришковец<sup>1</sup>, С.В.Моисеев<sup>1,2</sup>*

- 1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;  
2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»; 119991, Москва, Ленинские горы, 1

## Информация об авторах

**Бровко Михаил Юрьевич** – к. м. н., заведующий отделением пульмонологии и профпатологии Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М.Тареева Университетской клинической больницы № 3 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-57-11; e-mail: [mikhail.brovko@gmail.com](mailto:mikhail.brovko@gmail.com)

**Акулкина Лариса Анатольевна** – клинический ординатор кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»; тел.: (499) 248-57-55; e-mail: [akullar.ru@mail.ru](mailto:akullar.ru@mail.ru)

**Шоломова Виктория Игоревна** – врач-пульмонолог отделения пульмонологии и профпатологии Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М.Тареева Университетской клинической больницы № 3, ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), аспирант кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»; тел.: (499) 248-57-55; e-mail: [vsholomova@mail.ru](mailto:vsholomova@mail.ru)

**Французевич Лайне** – клинический ординатор кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»; тел.: (499) 248-57-55; e-mail: [frantsuzевич@mail.ru](mailto:frantsuzевич@mail.ru)

**Тертычный Александр Семенович** – д. м. н., профессор кафедры патологической анатомии имени академика А.И.Струкова, врач-патологоанатом, заведующий лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии Централизованного патологоанатомического отделения Клинического центра Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 609-14-00 (доб. 3050); e-mail: [artertychnyy@gmail.com](mailto:artertychnyy@gmail.com)

**Янакаева Алиса Шамильевна** – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М.Тареева Университетской клинической больницы № 3 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-80-30; e-mail: [yanakaewa@gmail.com](mailto:yanakaewa@gmail.com)

**Коновалов Денис Владимирович** – врач-пульмонолог отделения пульмонологии и профпатологии Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М.Тареева Университетской клинической больницы № 3 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-57-55; e-mail: [abramstank@yandex.ru](mailto:abramstank@yandex.ru)

**Гришковец Андрей Иванович** – врач-терапевт Центра медицинской реабилитации, Университетская клиническая больница № 2 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (499) 248-41-95; e-mail: [agrishkovets@me.com](mailto:agrishkovets@me.com)

**Моисеев Сергей Валентинович** – д. м. н., профессор кафедры внутренних профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), директор Клиники ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М.Тареева Университетской клинической больницы № 3, профессор кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения высшего образования «Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова»; тел.: (499) 248-53-33; e-mail: [clinpharm@mtu-net.ru](mailto:clinpharm@mtu-net.ru)

## Резюме

Среди всех иммуноглобулинов (Ig) G4-ассоциированных заболеваний (IgG4-A3) легочные поражения являются наименее изученными практическими врачами. В обзоре изложен современный взгляд на проблему IgG4-A3, в т. ч. с поражением легких. Подробно изложена современная классификация вариантов легочной патологии, а также диагностические критерии, включающие рентгенологические, серологические и морфологические параметры; рассмотрены подходы к лечению IgG4-A3 легких. Приводятся 2 собственных клинических наблюдения IgG4-A3 с поражением легких (организующаяся пневмония), слезных желез (дакриoadенит), почек (тубулоинтерстициальный нефрит), органа зрения (иридоциклит) и слюнных желез (сиалоаденит). Продемонстрированы хорошие результаты иммуносупрессивной терапии, проведенной в обоих случаях.

**Ключевые слова:** иммуноглобулин G4, иммуноглобулин G4-ассоциированное заболевание легких, организующаяся пневмония, плеврит, сториформный фиброз, сториформный склероз, псевдоопухоль легкого, тубулоинтерстициальный нефрит, иридоциклит, дакриoadенит, сиалоаденит.

Для цитирования: Бровко М.Ю., Акулкина Л.А., Шоломова В.И., Французевич Л., Тертычный А.С., Янакаева А.Ш., Коновалов Д.В., Гришковец А.И., Моисеев С.В. Иммуноглобулин G4-ассоциированные заболевания с поражением легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (1): 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-87-93

## Immunoglobulin G4-related lung disease

*Mikhail Yu. Brovko<sup>1</sup>, Larisa A. Akulkina<sup>2</sup>, Viktoriya I. Sholomova<sup>1,2</sup>, Layne Frantsuzевич<sup>2</sup>, Aleksandr S. Tertychnyy<sup>1</sup>, Alisa Sh. Yanakaeva<sup>1</sup>, Denis V. Konovalov<sup>1</sup>, Andrey I. Grishkovets<sup>1</sup>, Sergey V. Moiseev<sup>1,2</sup>*

1 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia: Trubetskaya ul. 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;  
2 – M.V.Lomonosov Moscow State University; Leninskie gory 1, Moscow, 119991, Russia

#### Author information

**Mikhail Yu. Brovko**, Candidate of Medicine, Head of Department of Pulmonology and Occupational Diseases, E.M.Tareev Clinics of Rheumatology, Internal and Occupational Diseases, University Teaching Hospital No.3, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-57-11; e-mail: michail.brovko@gmail.com

**Larisa A. Akulkina**, Resident Physician, Department of Internal Diseases, Faculty of Basic Medicine, M.V.Lomonosov Moscow State University; tel.: (499) 248-57-55; e-mail: akullar.ru@mail.ru

**Viktoriya I. Sholomova**, a pulmonologist, Department of Pulmonology and Occupational Diseases, E.M.Tareev Clinics of Rheumatology, Internal and Occupational Diseases, University Teaching Hospital No.3, Assistant Lecturer, Department of Internal Diseases, Occupational Diseases and Rheumatology, Faculty of Preventive Medicine; I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; PhD Student, Department of Internal Diseases, Faculty of Basic Medicine, M.V.Lomonosov Moscow State University; tel.: (499) 248-57-55; e-mail: vsholomova@mail.ru

**Layne Frantsuzevich**, Resident Physician, Department of Internal Diseases, Faculty of Basic Medicine, M.V.Lomonosov Moscow State University; tel.: (499) 248-57-55; e-mail: frantsuzevitch@mail.ru

**Aleksandr S. Tertychnyy**, Doctor of Medicine, Professor, A.I.Strukov Department of Pathology, a pathologist, Head of Laboratory of Electronic Microscopy and Immunohistochemistry, Centralized Pathological Department at Clinical Center, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 609-14-00 (3050); e-mail: atertychnyy@gmail.com

**Alisa Sh. Yanakaeva**, a radiologist, Department of Radiological Diagnosis, E.M.Tareev Clinics of Rheumatology, Internal and Occupational Diseases, University Teaching Hospital No.3, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-80-30; e-mail: yanakaewa@gmail.com

**Denis V. Kononov**, a pulmonologist, Department of Pulmonology and Occupational Diseases, E.M.Tareev Clinics of Rheumatology, Internal and Occupational Diseases, University Teaching Hospital No.3, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-57-55; e-mail: abramstank@yandex.ru

**Andrey I. Grishkovets**, a therapist, Center of Medical Rehabilitation, University Teaching Hospital No.2, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; tel.: (499) 248-41-95; e-mail: agrishkovets@me.com

**Sergey V. Moiseev**, Doctor of Medicine, Professor, Department of Internal Diseases, Occupational Diseases and Rheumatology, Faculty of Preventive Medicine; I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Healthcare Ministry of Russia; Director of E.M.Tareev Clinics of Rheumatology, Internal and Occupational Diseases, University Teaching Hospital No.3; Professor, Department of Internal Diseases, Faculty of Basic Medicine, M.V.Lomonosov Moscow State University; tel.: (499) 248-53-33; e-mail: clinpharm@mtu-net.ru

#### Abstract

Lung involvement in IgG-related diseases is poorly investigated. The current approach to IgG-related diseases including IgG-related lung disease was discussed in the article. The authors described recent classification and diagnostic criteria of IgG4-related lung disease, including radiological, serological and morphological parameters, and therapeutic approaches. Two clinical cases of IgG4-related disease with involvement of the lungs (organizing pneumonia), lacrimal glands (dacryoadenitis), kidneys (tubulointerstitial nephritis), eyes (iridocyclitis), and salivary glands (sialadenitis) were described in the article. Immunosuppressive therapy was successful in both cases.

**Key words:** Immunoglobulin G4, IgG4, Immunoglobulin(Ig)G4-related lung disease, organizing pneumonia, pleuritis, storiform fibrosis, pseudotumour, dacryoadenitis, tubulointerstitial nephritis, iridocyclitis, sialadenitis.

For citation: Brovko M.Yu., Akulkina L.A., Sholomova V.I., Frantsuzevich L., Tertychnyy A.S., Yanakaeva A.Sh., Kononov D.V., Grishkovets A.I., Moiseev S.V. Immunoglobulin G4-related lung disease. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (1): 87–93 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-87-93

Иммуноглобулин (Ig) G4-ассоциированные заболевания (IgG4-A3) включают в себя группу иммуноопосредованных патологических процессов со сходным патогенезом, характеризующихся инфильтрацией тканей IgG4-позитивными плазматическими клетками, развитием характерного сториформного фиброза и повышением уровня IgG4 в сыворотке крови у большинства пациентов. Органами-мишенями при данной патологии могут являться поджелудочная железа (наиболее известно поражение по типу аутоиммунного панкреатита – АИП), лимфатические узлы (ЛУ), слюнные и слезные железы, ретроперитонеальная клетчатка, желчевыводящие пути, почки, легкие, печень, желудочно-кишечный тракт, предстательная железа, орган зрения, артерии, кожа, центральная нервная система, молочные железы; приблизительно у 50 % пациентов отмечается одно-временное поражение нескольких органов [1, 2]. IgG4-A3 чаще развивается у молодых пациентов, средний возраст на момент установления диагноза – 58–67 лет. Заболеваемость в настоящее время составляет 0,28–1,08 на 100 000 населения, однако в будущем ожидается ее увеличение, что связано разработкой международных диагностических критериев для отдельных органных поражений при этом заболевании и растущей выявляемости [3].

Первое клиническое наблюдение поражения легких при IgG4-A3 представлено относительно недавно *C.Duvec et al.* (2004) описан случай респираторного бронхолита с организуемой пневмонией [4]. В дальнейшем выявлены различные варианты IgG4-A3 дыхательной системы, включая поражение легочного интерстиция, средостения, дыхательных путей и плевры, нередко отмечается комбинированное поражение [5].

Клинические симптомы при IgG4-A3 легких зависят от локализации патологического процесса. Они чаще неспецифичны и могут включать кашель, одышку и боль в грудной клетке, причем в ряде случаев эти жалобы могут быть связаны с развитием выпотного плеврита, иногда достаточно массивного. У некоторых пациентов наблюдается субфебрилитет, реже повышение температуры тела до фебрильных значений. В исследовании *Y.Zen et al.* у 53 % пациентов с IgG4-A3 легких или плевры респираторной симптоматики не наблюдалось; в ряде случаев патологической дыхательной системы выявлялась при дополнительном обследовании у лиц с уже установленным внелегочным IgG4-A3 [6].

IgG4-A3 легких включает 2 основных морфологических варианта – воспалительную псевдоопухоль и интерстициальную пневмонию. На компьютерной

томограмме (КТ) органов грудной клетки (ОГК) воспалительная псевдоопухоль имеет вид узлового образования либо зоны инфильтрации с радиально расходящимися ретикулярными уплотнениями. Интерстициальная пневмония проявляется в большинстве случаев в виде зон консолидации и уплотнений по типу «матового стекла», реже – ретикулярных изменений и интерстициального фиброза, преимущественно в нижних отделах обоих легких. По данным гистологического исследования воспалительная псевдоопухоль представляет собой гранулему с инфильтратом из лимфоцитов и плазматических клеток, нерегулярно расположенными зонами фиброза, формированием лимфоидных фолликулов, признаками интерстициальной пневмонии по периферии узла, облитерирующим флебитом и артериитом, а также эозинофильной инфильтрацией. Интерстициальная пневмония характеризуется утолщением альвеолярных перегородок вследствие инфильтрации плазматическими клетками и лимфоцитами, а также диффузными фиброзными изменениями.

*D.Inoue et al.* описаны 4 основных типа КТ-картины при IgG4-A3 легких:

- солидные узловые уплотнения в сочетании с зонами консолидации;
- зоны уплотнения по типу «матового стекла» округлой формы;
- интерстициальный альвеолярный тип с трансформацией по типу «сотового легкого», формированием бронхоэктазов в сочетании с диффузными уплотнениями по типу «матового стекла»;
- бронховаскулярный тип с уплотнением сосудисто-бронхиальных пучков и междольковых перегородок.

У большинства пациентов отмечалось несколько вариантов поражения одновременно [7].

*Y.Fujinaga et al.* описаны 4 типа КТ-изменений в легких у пациентов с IgG4-A3 поражением поджелудочной железы:

- узелковые изменения;
- утолщение стенок бронхов;
- утолщение междольковых перегородок;
- зоны консолидации [8].

При всех указанных вариантах поражения могут также выявляться признаки внутригрудной лимфаденопатии, как правило, симметричной.

Также у пациентов с IgG4-A3 легких описаны склерозирующий медиастинит, изолированная лимфаденопатия средостения и корней легких. Увеличение ЛУ корней легких является частой находкой и при IgG4-A3 других органов. В исследовании *Y.Fujinaga et al.* при проведении КТ ОГК с контрастным усилением у пациентов с АИП ( $n = 69$ ) признаки лимфаденопатии корней легких выявлены у 54 (78 %). При проведении скintiграфии с  $^{67}$ галлием накопление радиофармпрепарата (РФП) в ЛУ корней легких отмечалось у 60 (75 %) из 80 больных. Интересно, что по данным обоих исследований односторонней лимфаденопатии не отмечено ни в одном случае [9]. Случай склерозирующего медиа-

стинита с инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками и повышением уровня IgG4 в сыворотке крови впервые представлен *D.Inoue et al.* (2007) [10].

В отдельных клинических наблюдениях среди проявлений IgG4-A3 легких также описаны поражения дыхательных путей с развитием бронхообструктивных нарушений. Так, *T.Ito et al.* представлены случаи АИП ( $n = 3$ ) с предшествующими клиническими проявлениями бронхиальной астмы [11]. *H.Sekiguchi et al.* описан случай IgG4-A3 легких и клиническими симптомами бронхиальной астмы, пограничными обструктивными вентиляционными нарушениями, а также положительными результатами бронхопровокационной пробы у 44-летнего мужчины; по данным иммуногистохимического (ИГХ) исследования биоптата стенки бронха выявлено увеличенное количество IgG4-позитивных плазматических клеток [12]. Поражение плевры при IgG4-A3 может проявляться в виде изолированного плеврального выпота, однако чаще оно сочетается с поражением легочной паренхимы. В частности, *K.Yamashita et al.* представлен случай IgG4-A3 с развитием правостороннего плеврального выпота и интерстициальными изменениями в легких [13].

Несмотря на наличие общих международных диагностических критериев для всех органных поражений в рамках исследований IgG4-A3, их чувствительность значительно различается [14]. В связи с этим в 2017 г. предложены органоспецифичные критерии диагностики для IgG4-A3 легких (см. таблицу) [15]. Поражение легких при IgG4-A3 возникает достаточно редко, поэтому его диагностические критерии включают наличие доказанного поражения других органов. Определенный диагноз IgG4-A3 легких требует наличия облитерирующего флебита и / или характерного сториформного фиброза, а также превышающего 40 % количества IgG4-позитивных плазматических клеток в инфильтрате.

Стоит отметить, что значительное место в диагностике IgG4-A3 в настоящее время занимает позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), позволяющая наиболее объективно оценить весь спектр органных поражений. Кроме того, уже доказанной является диагностическая ценность определения количества циркулирующих в крови плазматитов с помощью проточной цитофлуориметрии, однако данный метод малодоступен в реальной клинической практике не только в России, но и за ее пределами [16].

Рандомизированные клинические исследования различных видов иммуносупрессивной терапии при IgG4-A3 не проводились. Согласно действующим клиническим рекомендациям, все пациенты с симптоматическим IgG4-A3 нуждаются в лечении так же, как и часть больных с бессимптомным течением заболевания [17, 18]. Глюкокортикостероиды (ГКС) являются терапией первой линии для индукции ремиссии у всех нелеченных пациентов с активным IgG4-A3 при отсутствии противопоказаний к данной терапии. В качестве терапии второй линии рас-

**Таблица**  
**Диагностические критерии IgG4-ассоциированного заболевания легких [15]**  
**Table**  
**Diagnostic criteria of IgG4-related lung disease [15]**

<b>A. Диагностические параметры</b>
<b>I.</b> Рентгенологические данные – любое из перечисленного: увеличение ЛУ средостения и / или корней легких, утолщение стенок бронхов / бронхосудистых пучков, междольковых перегородок, узелковые образования, инфильтративные изменения, утолщение плевры или наличие плеврального выпота
<b>II.</b> Серологические параметры: повышение концентрации IgG4 в сыворотке крови > 135 мг / дл (наблюдается у 65–75 % больных)
<b>III.</b> Гистологические данные (≥ 2 из перечисленных пунктов) a – ≥ 3 пунктов, b – 2 пункта:
• 1. Выраженная лимфоплазмацитарная инфильтрация интерстиция и перибронховаскулярных зон, междольковых перегородок и / или плевры
• 2. Отношение IgG4 / IgG-позитивных клеток > 40 % и / или > 10 IgG4-позитивных клеток в одном поле зрения при большом увеличении
• 3. Облитерирующий флебит или артериит
• 4. Характерный сториформный фиброз или участки фиброза, состоящие из пролиферирующих веретенообразных клеток, расположенных вокруг зон лимфоцитарной инфильтрации
<b>IV.</b> Поражение других органов, соответствующее диагностическим критериям IgG4-A3, такое как склерозирующий дакриoadенит / сиалоаденит, АИП, IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит, IgG4-A3 почек или ретроперитонеальный фиброз и т. д.
<b>V.</b> Дополнительные параметры: гипокплементемия (особенно характерна для IgG4-A3 почек)
<b>B. Диагноз:</b>
• определенный: пункты I + II + IIIa или I + II + IIIb + IV
• гистологически определенный: I + все 4 пункта раздела III
• вероятный: пункты I + II + IV или I + II + IIIb + V
• возможный: пункты I + II + IIIb
<b>C. Дифференциальный диагноз с заболеваниями, имеющими сходные проявления:</b>
• болезнь Кастлемана (плазмоцитарный тип)
• поражение легких в рамках системных заболеваний соединительной ткани
• гранулематоз с полиангиитом (Вегенера)
• эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черджа–Стросс)
• саркоидоз
• инфекционные заболевания
• воспалительная миофибробластическая опухоль
• болезнь Розаи–Дорфман
• лимфома
• рак легкого

Примечание: ЛУ – лимфатические узлы; IgG4-A3 – иммуноглобулин G4-ассоциированное заболевание; АИП – аутоиммунный панкреатит.

смазываются цитостатические и анти-В-клеточные иммуносупрессивные препараты. Прогноз заболевания относительно благоприятный и сильно зависит от своевременности постановки диагноза. В связи с выявленным в ряде наблюдений повышенным риском онкологических заболеваний у большинства больных этой группы обоснована онкологическая настороженность [19, 20].

Приводятся собственные клинические наблюдения, иллюстрирующие трудности в выявлении легочного поражения в рамках IgG4-A3.

#### Клиническое наблюдение № 1

Пациентка А. 63 лет. Начало заболевания связывает с появлением слабости и периодического сухого кашля в августе 2015 г. При проведении КТ ОГК выявлено солитарное округлое образование с лучистыми контурами и тяжами к костальной плевре в верхней доле правого легкого. Обследована фтизиатром, данных за туберкулез не получено. Какое-либо лечение не назначалось, рекомендовано динамическое наблюдение. Ухудшение состояния – в 2016 г.; отмечается нарастание одышки, слабости, усиления кашля, появление лихорадки до 38 °С. При динамическом КТ-исследовании отмечено прогрессирование изменений в легких с появлением множественных зон консолидации участков

«матового стекла», жидкости в правой плевральной полости. В общем анализе крови – повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 26 мм / ч. Проводимая антибактериальная терапия – без существенного эффекта. Направлена на видеоассистированную торакоскопическую краевую резекцию правого легкого. При морфологическом исследовании биоптата – картина пневмонии с признаками организации и эозинофилией. Диагноз трактован как криптогенная организуемая пневмония, начато лечение ГКС (преднизолон в начальной суточной дозе 25 мг с дальнейшим постепенным снижением до 5 мг в сутки) с быстрым положительным эффектом в виде регресса респираторной симптоматики, КТ-изменений. Через 4 мес. после прекращения терапии ГКС вновь появилась общая слабость, одышка, лихорадка до 37,8 °С. Вновь исключен туберкулез, попытки проведения антибактериальной терапии не приводили к положительному эффекту. В результате возобновления терапии ГКС отмечено быстрое уменьшение клинических и рентгенологических изменений. Впервые обратилась в Клинику ревматологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М.Тареева Университетской клинической больницы № 3 (КРВПБ имени Е.М.Тареева УКБ № 3) осенью 2017 г. При рентгенологическом исследовании выявлены незначительные фиброзные изменения. Заподозрено IgG4-A3, однако сывороточная концентрация IgG4 определялась в пределах нормальных значений. ИГХ-исследование биоптата легкого не выполнено по техническим причинам. С учетом длительного и успешного курса терапии системными ГКС рекомендовано продолжение постепенного снижения дозы ГКС до пол-



ной отмены. При достижении дозы 1,25 мг в сутки вновь появилась одышка и малопродуктивный кашель, в связи с чем госпитализирована в КРВПБ имени Е.М.Тареева УКБ № 3. Вновь отмечено повышение СОЭ до 29 мм / ч. При КТ ОГК отмечена значительная отрицательная динамика с появлением зон консолидации и участков «матового стекла». При ИГХ-исследовании предоставленного биоптата легких выявлена характерная морфологическая картина с наличием типичных зон фиброза, облитерирующего флебита, плазмоцитарной инфильтрации с содержанием IgG4-положительных плазматических клеток > 40 % (рис. 1–3). При прицельном расспросе больной обращено внимание на наличие ксерофтальмии, выражено усилившейся после отмены ГКС. Проведена проба Ширмера, при выполнении которой показано значительное снижение скорости слезоотделения. Таким образом, подтверждено наличие IgG4-А3 с поражением легких и слезных желез, возобновлена терапия ГКС в сочетании с цитостатическим препаратом (азатиоприн 100 мг в сутки) с вновь отчетливым положительным эффектом в виде уменьшения респираторной симптоматики и ксерофтальмии. Наблюдение пациентки продолжается.

### Клиническое наблюдение № 2

Пациент К. 65 лет. Начало заболевания – в 2011 г., когда диагностирован иридоциклит тяжелого течения, при котором требова-

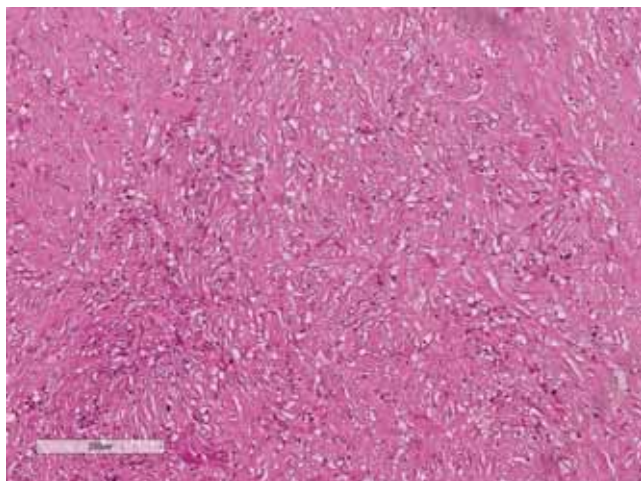


Рис. 1. Зоны сториформного склероза в ткани легкого. Окраска гематоксилином и эозином  
Figure 1. Areas of “storiform” sclerosis in lung tissue. Hematoxylin and eosin staining

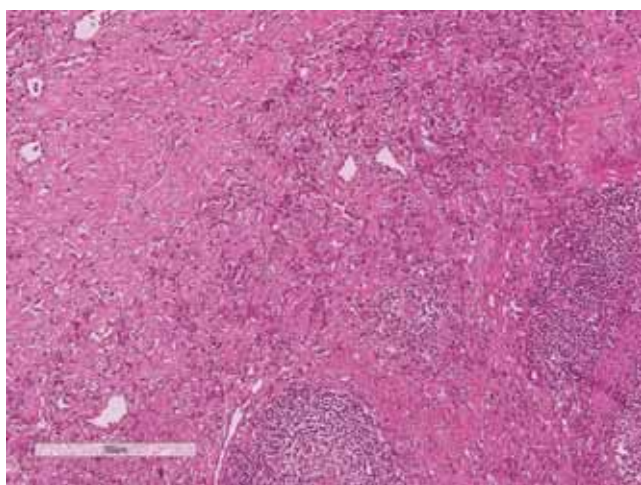


Рис. 2. Лимфоплазмоцитарная инфильтрация ткани легкого с формированием лимфоидных узелков. Окраска гематоксилином и эозином  
Figure 2. Infiltration of the lung tissue with lymphocytes and plasmocites and formation of lymphoid nodules. Hematoxylin and eosin staining

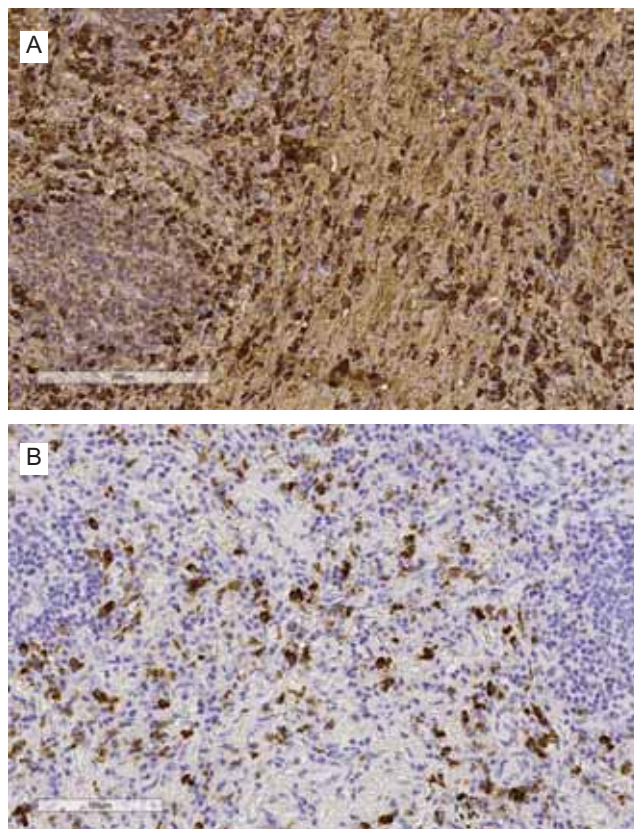


Рис. 3. Позитивно окрашенные плазматические клетки: А – инфильтрата (иммуногистохимическая реакция с антителом к IgG); В – количество позитивно окрашенных плазматических клеток > 40 % общего количества плазматических клеток воспалительного инфильтрата. Иммуногистохимическая реакция с антителом к IgG4  
Figure 3. Positive staining of plasmocites: A, an infiltrate (immunohistochemical staining with anti-IgG-antibody); B, number of plasmocites is > 40% of the total number of plasmocites in the inflammatory infiltrate. Immunohistochemical staining with anti-IgG-antibody

лось постоянное местное применение больших доз ГКС. Обследовался в ведущих офтальмологических учреждениях Москвы, точная причина заболевания не установлена. Иридоциклит имел волнообразное течение с обострениями несколько раз в год. В 2016 г. больной отметил появление объемного безболезненного образования в подчелюстной области, в 2017 г. – одышки и малопродуктивного кашля. При проведении КТ ОГК выявлены зоны консолидации и «матового стекла» в сочетании с умеренной внутригрудной лимфаденопатией. В общем анализе крови – повышение СОЭ до 44 мм / ч, наблюдавшееся и ранее. В связи с подозрением на пневмонию проводилась антибактериальная терапия – без эффекта. При дообследовании впервые выявлены признаки поражения почек – снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 35 мл / мин в сочетании с протеинурией до 1 г в сутки, умеренной гематурией, сниженной относительной плотностью мочи и преобладанием ночного диуреза. Обратился в КРВПБ имени Е.М.Тареева УКБ № 3.

Наличие характерного синдрома комплекса – поражения легких по типу организуемой пневмонии, почек по типу тубулоинтерстициального нефрита, органа зрения в виде иридоциклита, а также признаки вовлечения подчелюстной слюнной железы позволило заподозрить IgG4-А3. Уровень сывороточного Ig составил 3,85 г / л (норма < 1,35 г / л). Установлены также крайне низкие сывороточные концентрации С3- и С4-компонентов комплемента. При проведении ПЭТ обнаружена патологическая метаболическая активность в множественных зонах консолидации легочной ткани, внутригрудных и надключичных ЛУ, слюнных железах. Уровень патологического накопления РФП в почках оценить не удалось из-за исходно высокой физиологической активности почечной ткани. Для исключения гематологической патологии выполнен иммуноэлектрофорез белков сыворотки

крови и мочи, при котором патологической секреции не обнаружено, однако обращено внимание на наличии дополнительного градиента в зоне IgG4.

По результатам обследования диагностировано IgG4-A3 с поражением легких, почек, органа зрения, слюнной железы. Начата терапия ГКС (преднизолон 40 мг в сутки) с быстрым отчетливым положительным эффектом в виде регресса респираторной симптоматики, улучшения функции почек (увеличение СКФ до 66 мл / мин), нормализации СОЭ и прекращения протеинурии, практически полного исчезновения объемного образования в подчелюстной области; клинические проявления иридоциклита не рецидивируют. Пациент продолжает прием поддерживающей дозы преднизолона 10 мг в сутки.

## Заключение

В настоящее время IgG4-A3 можно рассматривать как одну из наиболее интересных и перспективных областей внутренней медицины, которая представляет собой широкое поле для дифференциальной диагностики. Учитывая достаточно высокую частоту встречаемости полиорганных поражений, для своевременной диагностики данной патологии требуется повышение информированности врачей разных специальностей. Предложенные в настоящее время критерии поражения легких в рамках IgG4-A3, включающие рентгенологические, серологические и морфологические параметры, обладают высокой чувствительностью и специфичностью. Усовершенствование критериев диагностики будет служить основой для проведения рандомизированных клинических исследований с целью разработки наиболее рациональных подходов к терапии данного заболевания.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Литература

1. Lv X., Gao F., Liu Q. et al. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related interstitial lung disease. *Exp. Ther. Med.* 2018; 15 (2): 1465–1473. DOI: 10.3892/etm.2017.5554.
2. Чучалин А.Г. Болезни, ассоциированные с иммуноглобулином G. *Терапевтический архив.* 2018; 90 (3): 4–9. DOI: 10.26442/terarkh20189034-9.
3. Palazzo E., Palazzo C., Palazzo M. IgG4-related disease. *Joint Bone Spine.* 2014; 81 (1): 27–31. DOI: 10.1016/j.jbspin.2013.06.001.
4. Duvic C., Desrame J., Lévêque C., Nedelec G. Retroperitoneal fibrosis, sclerosing pancreatitis and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 (1): 2397–2399. DOI: 10.1093/ndt/gfh050.
5. Al-Mujaini A., Al-Khabori M., Shenoy K., Wali U. Immunoglobulin G4-related disease: An update. *Oman Med. J.* 2018; 33 (2): 97–103. DOI: 10.5001/omj.2018.20.
6. Zen Y., Inoue D., Kitao A. et al. IgG4-related lung and pleural disease: A clinicopathologic study of 21 cases. *Am. J.*

- Surg. Pathol.* 2009; 33 (12): 1886–1893. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181bd535b.
7. Inoue D., Zen Y., Abo H. et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology.* 2009; 251 (1): 260–270. DOI: 10.1148/radiol.2511080965.
8. Fujinaga Y., Kadoya M., Hamano H. et al. Radiologic findings of IgG4-related disease. *Curr. Immunol. Rev.* 2011; 7 (2): 186–203. DOI: 10.2174/157339511795194820.
9. Campbell S.N., Rubio E., Loschner A.L. Clinical review of pulmonary manifestations of IgG4-related disease. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014; 11 (9): 1466–1475. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201403-128FR.
10. Trampert D.C., Hubers L.M., van de Graaf S.F.J., Beuers U. On the role of IgG4 in inflammatory conditions: lessons for IgG4-related disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2018; 1864 (4, Pt B): 1401–1409. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.07.038.
11. Ito S., Ko S.B.H., Morioka M. et al. Three cases of bronchial asthma preceding IgG4-related autoimmune pancreatitis. *Allergol. Intern.* 2012; 61 (1): 171–174. DOI: 10.2332/allergolint.11-CR-0352.
12. Sekiguchi H., Horie R., Aksamit T.R. et al. Immunoglobulin G4-related disease mimicking asthma. *Can. Respir. J.* 2013; 20 (2): 87–89. DOI: 10.1155/2013/619453.
13. Yamashita K., Haga H., Kobashi Y. et al. Lung involvement in IgG4-related lymphoplasmacytic vasculitis and interstitial fibrosis: Report of 3 cases and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008; 32 (11): 1620–1626. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318172622f.
14. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y. et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod. Rheumatol.* 2012; 22 (1): 21–30. DOI: 10.1007/s10165-011-0571-z.
15. Umehara H., Okazaki K., Nakamura T. et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease – Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. *Mod. Rheumatol.* 2017; 27 (3): 381–391. DOI: 10.1080/14397595.2017.1290911.
16. Lin W., Zhang P., Chen H. et al. Circulating plasmablasts/plasma cells: a potential biomarker for IgG4-related disease. *Arthritis Res. Ther.* 2017; 19 (1): 25.
17. Khosroshahi A., Wallace Z.S., Crowe J.L. et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthrit. Rheumatol.* 2015; 67 (7): 1688–1699. DOI: 10.1002/art.39132.
18. Сокол Е.В., Васильев В.И. Лечение IgG4-связанного заболевания. *Научно-практическая ревматология.* 2016; 54 (3): 352–360.
19. Crescioli S., Correa I., Karagiannis P. et al. IgG4 characteristics and functions in cancer immunity. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2016; 16: 7. DOI: 10.1007/s11882-015-0580-7.
20. Василенко В.В., Виноградов Д.Л., Бурлакова А.С. IG4-сопряженная патология: состояние проблемы. *Архивъ внутренней медицины.* 2017; 7 (2): 95–106. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-95-106.

Поступила 04.09.18

## References

1. Lv X., Gao F., Liu Q. et al. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related interstitial lung disease. *Exp. Ther. Med.* 2018; 15 (2): 1465–1473. DOI: 10.3892/etm.2017.5554.
2. Chuchalin A.G. [IgG-related diseases]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2018; 90 (3): 4–9. DOI: 10.26442/terarkh20189034-9 (in Russian).



3. Palazzo E., Palazzo C., Palazzo M. IgG4-related disease. *Joint Bone Spine*. 2014; 81 (1): 27–31. DOI: 10.1016/j.jbspin.2013.06.001.
4. Duvic C., Desrame J., Lévêque C., Nedelec G. Retroperitoneal fibrosis, sclerosing pancreatitis and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2004; 19 (1): 2397–2399. DOI: 10.1093/ndt/gfh050.
5. Al-Mujaini A., Al-Khabori M., Shenoy K., Wali U. Immunoglobulin G4-related disease: An update. *Oman Med. J*. 2018; 33 (2): 97–103. DOI: 10.5001/omj.2018.20.
6. Zen Y., Inoue D., Kitao A. et al. IgG4-related lung and pleural disease: A clinicopathologic study of 21 cases. *Am. J. Surg. Pathol*. 2009; 33 (12): 1886–1893. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181bd535b.
7. Inoue D., Zen Y., Abo H. et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology*. 2009; 251 (1): 260–270. DOI: 10.1148/radiol.2511080965.
8. Fujinaga Y., Kadoya M., Hamano H. et al. Radiologic findings of IgG4-related disease. *Curr. Immunol. Rev*. 2011; 7 (2): 186–203. DOI: 10.2174/157339511795194820.
9. Campbell S.N., Rubio E., Loschner A.L. Clinical review of pulmonary manifestations of IgG4-related disease. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2014; 11 (9): 1466–1475. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201403-128FR.
10. Trampert D.C., Hubers L.M., van de Graaf S.F.J., Beuers U. On the role of IgG4 in inflammatory conditions: lessons for IgG4-related disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis*. 2018; 1864 (4, Pt B): 1401–1409. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.07.038.
11. Ito S., Ko S.B.H., Morioka M. et al. Three cases of bronchial asthma preceding IgG4-related autoimmune pancreatitis. *Allergol. Intern*. 2012; 61 (1): 171–174. DOI: 10.2332/allergolint.11-CR-0352.
12. Sekiguchi H., Horie R., Aksamit T.R. et al. Immunoglobulin G4-related disease mimicking asthma. *Can. Respir. J*. 2013; 20 (2): 87–89. DOI: 10.1155/2013/619453.
13. Yamashita K., Haga H., Kobashi Y. et al. Lung involvement in IgG4-related lymphoplasmacytic vasculitis and interstitial fibrosis: Report of 3 cases and review of the literature. *Am. J. Surg. Pathol*. 2008; 32 (11): 1620–1626. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318172622f.
14. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y. et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod. Rheumatol*. 2012; 22 (1): 21–30. DOI: 10.1007/s10165-011-0571-z.
15. Umehara H., Okazaki K., Nakamura T. et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease – Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. *Mod. Rheumatol*. 2017; 27 (3): 381–391. DOI: 10.1080/14397595.2017.1290911.
16. Lin W., Zhang P., Chen H. et al. Circulating plasmablasts/plasma cells: a potential biomarker for IgG4-related disease. *Arthritis Res. Ther*. 2017; 19 (1): 25.
17. Khosroshahi A., Wallace Z.S., Crowe J.L. et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (7): 1688–1699. DOI: 10.1002/art.39132.
18. Sokol E.V., Vasil'ev V.I. [Treatment of IgG4-related disease]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016; 54 (3): 352–360 (in Russian).
19. Crescioli S., Correa I., Karagiannis P. et al. IgG4 characteristics and functions in cancer immunity. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2016; 16: 7. DOI: 10.1007/s11882-015-0580-7.
20. Vasilenko V.V., Vinogradov D.L., Burlakova A.S. [IgG4-related disease: state-of-art]. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2017; 7 (2): 95–106. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-2-95-106 (in Russian).

Received September 04, 2018