

# Болезни, ассоциированные с иммуноглобулином G

А.Г. Чучалин

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

## Информация об авторе

**Чучалин Александр Григорьевич** — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru

## Резюме

По результатам исследований последних лет в области иммунного статуса человека выделена группа болезней, ассоциированных с нарушенным синтезом иммуноглобулина (Ig) G. Ig играет ключевую роль в формировании защиты организма человека от инвазии патогенных микроорганизмов и инородных частиц; его биологическая функция состоит в инициации процесса опсонизации патогенов, внедрившихся в организм человека. Другой важной биологической ролью IgG является активация системы комплемента. Как биологический маркер Ig может быть применен в диагностическом процессе при рецидивирующих инфекционных заболеваниях верхнего и нижнего отделов дыхательных путей, бронхиальной астме, бронхоэктазии, васкулитах, миеломной болезни и многих других заболеваниях. Целью данного обзора явился анализ роли не только дефицита синтеза IgG, но и его повышенной продукции в диагностике и лечении ряда заболеваний. По результатам эпидемиологических исследований по выявлению распространенности иммунодефицита IgG (как на популяционном уровне, так и в целевых группах больных с частыми эпизодами респираторной инфекции) при дефиците IgG2 отмечена предрасположенность к инфекции, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae-b*, *Neisseria meningitidis*. Доминируют такие заболевания, как отит среднего уха, синусит, рецидивы бронхита. В более тяжелых случаях развивается пневмония, менингококцемия. При частых обострениях легочных инфекционных заболеваний развиваются бронхоэктазы. Особое место занимает селективное повышение концентрации IgG4, ассоциируемое с формированием идиопатических фиброзов. Так, в клинической практике описаны ретроперитонеальный фиброз, аутоиммунный панкреатит, склерозирующий холангит, гипертрофия слюнных желез, сиаденит, интерстициальная пневмония и т. п. Данной статьей открывается цикл публикаций на тему заболеваний, ассоциированных с нарушением синтеза IgG. Подробно рассматриваются патогенез, клиническая картина и терапия фиброзов, обусловленных повышенной продукцией IgG4. В дальнейшем будут рассмотрены другие заболевания.

**Ключевые слова:** иммуноглобулин G, опсонизация патогенов, дефицит синтеза иммуноглобулина G, повышенная продукция иммуноглобулина G, инфекция, идиопатический фиброз.

Для цитирования: Чучалин А.Г. Болезни, ассоциированные с иммуноглобулином G. *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 311–319. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-311-319

## IgG-related diseases

Aleksandr G. Chuchalin

N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

## Author information

**Aleksandr G. Chuchalin**, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Science Academy, Head of Department of Hospital Internal Medicine. Pediatric Faculty, N.I.Pirogov Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; President of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru

## Abstract

Recent investigations in immunology resulted in recognition of diseases related to abnormal synthesis of immunoglobulin G (IgG). IgG plays the key role for human defense from pathogens and foreign particles. The biological function of IgG is to initiate opsonisation of pathogens. Another important function of IgG is activation of the complement. As a biological marker, IgG could be used for diagnosis of recurrent infections of lower and upper airways, asthma, bronchiectasis, vasculitis, multiple myeloma, etc. This review is aimed at a role of both IgG deficiency and hyperproduction for diagnosis and treatment of various diseases. Prevalence of IgG deficiency was investigated in epidemiological studies, both in population level and in selected groups of patients with recurrent respiratory infections. The results showed susceptibility to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae-b*, and *Neisseria meningitidis*, infections in patients with IgG2 deficiency. The most common diseases were of it media, sinusitis, and recurrent bronchitis. Pneumonia and meningococemia occurred in severe cases. Bronchiectasis occurred in patients with frequent episodes of respiratory infection. A selective increase in IgG4 level is particularly important as it is associated with development of idiopathic fibrosis. Retroperitoneal fibrosis, autoimmune pancreatitis, sclerosing cholangitis, salivary gland hypertrophy, sialadenitis, interstitial pneumonias, etc., were reported. This is the first article in a series of publications about IgG-related diseases. Pathogenesis, clinical symptoms and therapy of fibrosis associated with IgG4 hyperproduction have been described in the review. Further publications will discuss other IgG-related diseases.

**Key words:** immunoglobulin G, opsonisation of pathogens, IgG deficiency, IgG hyperproduction, infection, idiopathic fibrosis.

For citation: Chuchalin A.G. IgG-related diseases. *Russian Pulmonology* (in Russian). 2017; 27 (3): 311–319. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-311-319

В клинической практике последних лет, дополненной исследованиями в области иммунного статуса человека, выделена группа болезней, ассоциированных с нарушенным синтезом иммуноглобулина (Ig) G.

Ig как биологический маркер может быть применен в диагностическом процессе при различных заболеваниях: рецидивирующих инфекционных заболеваний как верхнего, так и нижнего отделов дыхатель-

ных путей, бронхиальной астме (БА), бронхоэктазии, васкулитах, миеломной болезни и многих других.

Целью данного обзора явился анализ роли как дефицита синтеза IgG, так и его повышенной продукции в диагностике и лечении ряда заболеваний [1–3].

Биологическая функция Ig 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, Ig играет ключевую роль в формировании защиты организма человека от инвазии патогенных микроорганизмов и инородных частиц. Иммунологическая реакция осуществляется через Fab-фрагмент Ig, который связывается с Fc-фрагментом фагоцитов. Однако следует подчеркнуть, что иммунологическая активность подклассов IgG различна. Далее рассматривается роль каждого из них в воспалительной реакции.

IgG подразделяется на 4 подкласса: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Структура подклассов Ig представлена на рисунке. Синтез тяжелых цепей IgG кодируется генами *C-γ-1*, *C-γ-2*, *C-γ-4*, локализованных на 14-й паре хромосом. Эта генетическая информация лежит в основе установления факта делеции гена при развитии иммунодефицитного состояния. Каждый из подклассов IgG отличается расположением сульфидрильных мостиков (см. рисунок).

Концентрация IgG в сыворотке крови взрослых различается также по подклассам:

- IgG1 — 300 мг / дл;
- IgG2 — 50 мг / дл;
- IgG3 — 25 мг / дл;
- IgG4 — 1 мг / дл.

Ig проникает через плаценту, участвуя в формировании пассивного иммунитета ребенка. Следует подчеркнуть, что через плаценту не проникает IgG2, поэтому он не участвует в формировании иммунитета. Физиологическая норма концентрации Ig в сыворотке крови у детей первых лет жизни другая, что необходимо учитывать при оценке иммунодефицитного состояния. Продолжительность биологической жизни определяется устойчивостью Ig к протеолитической активности. Так, продолжительность биологической активности IgG3 не превышает 8 суток, в то время как IgG1, IgG2, IgG4 составляет 3 нед. [4].

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

Гетерозиготная делеция генов *C-γ-1*, *C-γ-2* и *C-γ-4* описана при синдроме дефицита IgG [5].

Реже встречается гомозиготная делеция, характеризующаяся тотальным дефицитом всех подклассов IgG. У больных этой категории также отмечается снижение концентрации IgA1, IgE; предположительно, генетический процесс затрагивает синтез

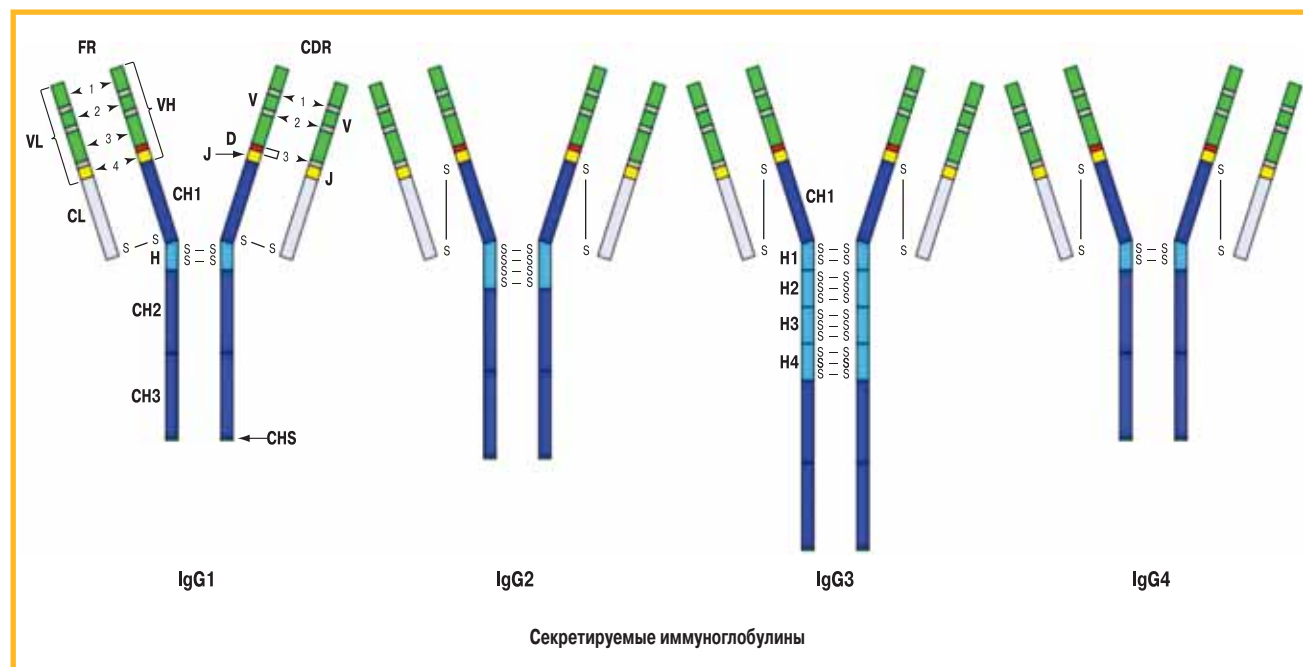


Рисунок. Структура подклассов иммуноглобулина G

Примечание: IgG — иммуноглобулин G; FR — каркасная область; VL — переменная область легкой цепи; VH — переменная область тяжелой цепи; CL — постоянная область легкой цепи; CH1 — постоянная область тяжелой цепи 1; S—S — дисульфидная связь; H — шарнирная область; CH2 — постоянная область тяжелой цепи 2; CH3 — постоянная область тяжелой цепи 3; CDR — область, определяющая комплементарность иммуноглобулина; V — переменная область; D — дополнительный сегмент; J — соединительный сегмент; CHS — кодирующая область C-терминального участка секретируемой тяжелой цепи иммуноглобулина; H1 — шарнирная область 1; H2 — шарнирная область 2; H3 — шарнирная область 3; H4 — шарнирная область 4.

Figure. The structure of immunoglobulin G subclasses

Notes. IgG, immunoglobulin G; FR, framework region; VL, variable region of light chain; VH, variable region of heavy chain; CL, constant region of light chain; CH1, constant region of heavy chain 1; S—S, disulfide bond; H, hinge region; CH2, constant region of heavy chain 2; CH3, constant region of heavy chain 3; CDR, complementarity-determining region; V, variable region; D, diversity segment; J, joining segment; CHS, coding region at the C-terminal end of a secreted immunoglobulin heavy chain; H1, hinge region 1; H2, hinge region 2; H3, hinge region 3; H4, hinge region 4.

тяжелых цепей геном, кодируемым на 14-й паре хромосом.

У больных с дефицитом IgG4 описано нарушение процесса транскрипции. Измененный синтез подкласса Ig развивается вследствие полиморфизма фрагмента рестрикции RFLP 5' в локусе S- $\gamma$ .

Дефект в продукции интерферона (IFN)- $\gamma$  описан при дефиците синтеза IgG 2-го подкласса (IgG2) [6].

Цитокины оказывают влияние на процесс формирования функциональной активности В-лимфоцитов, регулируя биологическую активность CD4<sup>+</sup> Т-хелперов (Th1).

При некоторых формах иммунодефицита IgG определены патогенетическую роль могут играть аллотипы. Так, описано иммунодефицитное состояние при аллотипе G2m(n), при котором концентрация IgG2, IgG3 оказалась низкой [7, 8].

В последние годы проведены эпидемиологические исследования по выявлению распространенности иммунодефицита IgG. Исследования проводились как на популяционном уровне, так и в целевых группах больных с частыми эпизодами респираторной инфекции. Так, в одном из эпидемиологических исследований установлено иммунодефицитное состояние у 21 пациента из 483, которые переносили частые воспалительные процессы органов дыхания затяжного характера [3].

В исследовании бразильских авторов установлено, что у детей, страдающих БА, иммунодефицит Ig класса G выявлялся в 58 %. В детские годы иммунодефицитное состояние чаще встречается у мальчиков, в то время как среди взрослого населения оно большей частью регистрируется в женской популяции. Предполагается, что на уровень проявления иммунодефицита IgG оказывает влияние гормональный фон.

С начала 1970-х гг. проводятся систематические исследования по иммунному статусу человека. Эти исследования позволили установить распространенность иммунодефицита IgG в различных популяционных группах. При этом обращается внимание на вариабельность содержания Ig, а также на отсутствие у определенной группы людей каких-либо клинических проявлений при установленном низком уровне одного из подклассов IgG. Особое внимание уделяется лицам со склонностью к инфекционным заболеваниям респираторной системы (синуситы, тонзиллиты, бронхопневмонии, плевриты). Наиболее часто иммунодефицитное состояние выявлялось среди детей с частыми инфекционными заболеваниями дыхательной системы, склонных к рецидивирующему течению.

Таким образом, в настоящее время иммунодефицитное состояние принято подразделять по IgG на бессимптомные формы и протекающие с клинической картиной инфекционных, аутоиммунных, аллергических заболеваний. Для установления дефицита Ig рекомендуется выполнить у пациента полный клинический анализ крови, определить уровень IgA, -M, -E, -G, а у некоторых больных, особенно

детей, определить также уровень IgD. Наиболее изученным является иммунодефицит подклассов IgA и IgG; в последнем случае выделяются подклассы IgG1–IgG4. В большинстве случаев сочетается дефицит как IgG, так и IgA, в чем и состоит суть попытки объяснения высокой склонности данных индивидуумов к инфекционным заболеваниям как верхних, так и нижних отделов дыхательных путей.

Из всех вариантов иммунодефицита IgG наиболее частым является дефицит по 1-му подклассу, т. к. IgG1 составляет  $\frac{2}{3}$  от  $\gamma$ -глобулина, то дефицит по данному подклассу Ig всегда сопровождается развитием гипогаммаглобулинемии. С практической точки зрения при выявлении феномена гипогаммаглобулинемии рекомендуется провести исследование по подклассам IgG [9].

Низкая концентрация Ig, возможно, может носить преходящий характер, что можно наблюдать при синдроме вариабельного иммунодефицита. Рекомендуется с течением времени, особенно в период стойкой ремиссии после перенесенного инфекционного заболевания дыхательных путей, повторить исследование на содержание IgG и его 1-го подкласса. Этот диагностический прием позволяет исключить синдром вариабельного иммунодефицита и определить тактику индивидуальной иммуномодулирующей терапии. Встречаемость дефицита IgG1 составляет 4 % и часто сочетается с дефицитом IgA, -M.

В клинической картине доминируют 2 группы заболеваний: наиболее часто можно наблюдать как детей, так и взрослых, часто болеющих вирусно-бактериальными заболеваниями дыхательных путей; к другой группе принадлежат больные БА, при этом наиболее часто встречается вирусиндуцированная БА. У некоторых больных описано сочетание иммунодефицита IgG1 с повышением концентрации в сыворотке крови IgA, -M в комбинации с дефицитом IgG3.

Иммунодефицит IgG2 наиболее часто встречается в детской популяции по сравнению со взрослыми. Дети с дефицитом данного Ig часто болеют затяжными инфекционными заболеваниями верхнего и нижнего отделов дыхательных путей. Описана комбинированная форма иммунодефицита IgA, -G4 [10].

С IgG2 связан процесс образования антител при воздействии полисахаридного капсульного антигена. При дефиците IgG2 пациенты предрасположены к инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae-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 развиваются бронхоэктазы, может сформироваться хроническая пневмония. Данная категория детей должна быть отнесена к группе высокого риска развития обструктивной болезни легких.

При динамическом исследовании концентрации IgG2 отмечается значительная вариабельность его в зависимости от возраста. У детей первого года жизни концентрация Ig составляет только 20 % от реги-

стрируемой у взрослого человека. Необходимо подчеркнуть, что концентрация IgG2 по сравнению с другими подклассами остается наиболее низкой, но к концу первого года и в последующем, на 5-м году жизни, и наконец, к подростковому периоду достигает концентрации взрослого человека. Одним из объяснений динамики концентрации IgG2, которая приводится в литературе, является реакция иммунной системы на полисахаридный комплекс. Наблюдаются индивидуумы с полным отсутствием данного Ig, что связано с мутацией гена  $\gamma-2$ .

С дефицитом IgG2 ассоциирована определенная группа заболеваний. К аутоиммунным заболеваниям относятся системная красная волчанка, ювенильный диабет, первичный синдром Сьегрена, аутоиммунная цитопения, васкулит Шенляйн–Геноха (васкулит IgG).

Заболевания другой группы ассоциированы с первичным дефицитом IgG2 — это атаксия-телеангиэктазия, которая протекает на фоне дефицита синтеза IFN- $\gamma$ , хронический кожный кандидоз. В литературе описано развитие синдрома приобретенного иммунодефицита на фоне первичного иммунодефицита IgG2, а также при синдроме отторжения при трансплантации органов и тканей. Дефицит Ig описан также при муковисцидозе, лимфоме, тяжело протекающем гриппе, аллергическом колите.

По результатам эпидемиологических исследований иммунодефицит IgG2 установлен у 10 % больных с бронхоэктазами. В клинической практике необходимо учитывать дефицит Ig при проведении вакцинопрофилактики пневмококковой вакциной, т. к. у таких людей противовакцинальный иммунитет формируется с задержкой. Однако с возрастом физиологический ответ на полисахаридную вакцину восстанавливается.

Дефицит IgG3 чаще встречается у взрослых, чем у детей. Он может быть представлен селективным иммунодефицитом или в комбинации с IgG1; для пациентов этой категории характерен выраженный синдром гипогаммаглобулинемии. IgG3 принимает участие в формировании иммунитета при инфицировании *Moraxella catarrhalis*, *S. pyogenes*, возбудители которых часто встречаются при обострении хронической обструктивной болезни легких и рецидивирующих пневмониях. Обращает на себя внимание тот факт, что нормальное содержание Ig может определяться исходно и после вакцинации не повышается. При оценке иммунодефицита IgG и его подклассов значение придается иммунному ответу после вакцинопрофилактики. Однако каждый из подклассов Ig реагирует на процесс иммунного ответа по-разному, что необходимо учитывать при оценке иммунодефицита. При дефиците IgG3, как правило, сохраняется хороший ответ на полисахаридную антипневмококковую вакцину.

С дефицитом IgG3 ассоциируются такие заболевания, как БА, частые обострения хронического бронхита, инфекционные заболевания желудочно-кишечного тракта, лимфоцитарный менингит, герпетическая инфекция, ювенильный сахарный диабет, рожистый

воспалительный процесс. В литературе описан комбинированный иммунодефицит IgG3, который сочетался с дефицитом C2-компонента комплемента.

Дефицит IgG4 является достаточно распространенным в общей популяции и чаще всего протекает бессимптомно. Описаны комбинированные формы дефицита IgG4 с IgA / IgG2. У больных этой категории 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 локализацию, микробиологический пейзаж воспалительного секрета, ответ на проводимую терапию. Необходимо оценить эффективность вакцинопрофилактики и иммунный ответ, особенно на антипневмококковую вакцину. Диагностический алгоритм включает развернутый анализ крови, исследование общего уровня IgG, -M, -A, -E. Рекомендуется провести исследование антител к полисахаридным антигенам — дифтерийному токсину, столбнячному токсину, *S. pneumoniae*, *H. 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 иммунодефицита IgG и его подклассов. Для формирования иммунологического диагноза данную информацию желательно обсудить с клиническим иммунологом. У детей необходимо проводить иммунологическое исследование в разные возрастные периоды — до 2 лет, около 5 лет и в подростковом возрасте. Повторные исследования иммунологического статуса необходимо осуществлять при каждом эпизоде вакцинопрофилактики. Особую группу составляют больные, которые были подвергнуты трансплантации органов и тканей. Клинический опыт накоплен применительно к пациентам с трансплантированными легкими. Согласно протоколу включения в лист ожидания на трансплантацию, они получают серию вакцин; как показывает опыт, больные по-разному реагируют на вводимые вакцины. Некоторые из пациентов нуждались в повторной вакцинации, т. к. у них не формировался иммунный ответ. В посттрансплантационном периоде, когда больные получают агрессивную иммуносупрессивную терапию, вновь возникает вопрос о необходимости повторного введения вакцин для повышения устойчивости реципиента к инфекционным заболеваниям. Иначе говоря, иммунодефицитное состояние является динамическим процессом и у одного и того же человека оно может протекать по-своему.

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. Лица этой категории нуждаются в проведении вакцинопрофилактики антипневмококковой вакциной. Дефицит IgG2 часто носит комбинированный характер и сочетается с дефицитом IgA, IgG4. Больные с данной формой иммунодефицитного состояния активно реагируют на процесс вакцинации, которая может привести к выравниванию показателей иммунного статуса. Неблагоприятный прогноз описан у лиц с комбинированным иммунодефицитом IgG3 и IgG1; вакцинация не дает обнадеживающих результатов. Наконец, при дефиците IgG и его 4-го подкласса (IgG4) поствакцинальный иммунитет, как правило, формируется. 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 иммунодефицитные состояния. Существует также определенная группа заболеваний, к которым следует отнести злокачественные новообразования (лейкемия, лимфома и т. п.), а также переносимые инфекционные заболевания (герпетическая группа, грибковые заболевания). Вторичный иммунодефицит может развиваться у лиц, которые получают терапию глюкокортикостероидами (ГКС), иммуносупрессивную терапию, антиэпилептические лекарственные средства и т. п. Вторичные иммунодефициты можно наблюдать при травмах, энтеропатиях, нефротическом синдроме. Табакокурение может стать причиной дефицита IgG2 [11].

Лечебный алгоритм для больных с бессимптомным течением иммунодефицита IgG сводится к наблюдению. Лицам этой категории показана вакцинопрофилактика, и если ответ на полисахаридную антипневмококковую вакцину отсутствует, следует рассмотреть применение конъюгированной вакцины. Необходимо исходить из того, что у пациентов данной группы повышена угроза инфекционных заболеваний тяжелого течения. У контингента с клиническими проявлениями иммунодефицита IgG в период обострения инфекционных заболеваний показана антибактериальная терапия, которая отдельным лицам назначается с профилактической целью. У больных с тяжелым течением инфекционного заболевания и сниженной эффективностью антибактериальной терапии с целью заместительной терапии рекомендуется назначать Ig. При внутривенном введении Ig исходят из расчета 600 мг на 1 кг массы тела каждую 4-ю неделю. При принятии решения о назначении Ig внутривенно необходимо исходить из природы иммунодефицита. Заместительная терапия показана у больных с дефицитом IgG2 и Ig-G4. Рекомендуется сочетать иммунную терапию с вакцинопрофилактикой. В обычной клинической практике Ig вводится в течение 1–2 лет; как правило, у детей необходимость в этом исчезает по мере взросления. Заместительная терапия Ig может

назначаться лицам со сниженным иммунным ответом как на полисахаридную, так и конъюгированную вакцину.

Прогноз у лиц с иммунодефицитом IgG в целом благоприятен. Однако необходимо исходить из активной программы вакцинации детей и взрослых, раннего выявления инфекционных заболеваний и назначения эффективных антибактериальных средств. Если болезнь прогрессирует, то терапией резерва является заместительная терапия Ig. Рекомендуется проводить мониторинг иммунного статуса и проводить исследование подклассов IgG в различных возрастных группах детей и подростков. С течением времени удастся добиться хорошего результата при условии соблюдения изложенной программы.

Следует отметить, что иммунодефицит в клинической практике часто может выявляться у больных БА с частыми инфекционными заболеваниями вирусно-бактериальной природы и сниженной эффективностью терапии ГКС. Таким образом, при тяжелом течении БА рекомендуется не только проводить исследование уровня IgE, но и обращать внимание на возможность течения заболевания на фоне иммунодефицита одного из подклассов IgG. При этих формах БА показана вакцинопрофилактика: сезонная – против гриппа и плановая – с применением антипневмококковой вакцины.

Противоположным иммунодефицитам подклассов IgG является заметное повышение в сыворотке крови одного из них и сниженное содержание Ig других подклассов. Этот феномен получил название моноклональной гаммапатии IgG; его можно диагностировать при миеломной болезни, доброкачественной парапротеинемии и некоторых других лимфопролиферативных заболеваниях человека.

Особое место занимает селективное повышение концентрации IgG4; он ассоциируется с формированием идиопатического легочного фиброза. Так, в клинической практике описан ретроперитонеальный фиброз, аутоиммунный панкреатит, склерозирующий холангит, гипертрофия слюнных желез, сиаладенит, интерстициальная пневмония и некоторые другие. Объединяющим признаком разнообразных заболеваний этой группы является инфильтрация отечной ткани плазматическими клетками, на поверхности которых определяются рецепторы к IgG4.

Далее представлен обзор заболеваний, ассоциированных с повышенным синтезом IgG4.

#### **Фиброзы, ассоциированные с повышенной продукцией иммуноглобулина G4**

Внимание исследователей продолжает привлекать идиопатический фиброз. В последние годы в литературе накоплен обширный материал по природе фиброзных процессов у человека. Особое внимание привлечено к идиопатическому фиброзу, ассоциированному с повышенным синтезом IgG4 [12, 13].

До недавнего времени данные о возможной патогенетической близости таких заболеваний, как аутоиммунный панкреатит, ретроперитонеальный

фиброз, болезнь Микулича и многие другие, отсутствовали. Прогресс связан с установлением факта, 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 существует несколько терминов для 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 некоторые другие. В настоящее время принят термин «фиброз, ассоциированный с IgG4» (ФА IgG4) [14, 15].

Патогенетической особенностью 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 ( $> 135$  мг / дл) [16].

В некоторых случаях повышенная концентрация Ig в сыворотке крови не регистрируется, однако сохраняется типичная гистологическая картина. Назначение ГКС при ФА IgG4 может приводить к обратному развитию лимфоплазматической инфильтрации и влиять на концентрацию в сыворотке крови IgG4.

В последние годы проводятся эпидемиологические исследования по распространенности ФА IgG4. Данная форма идиопатического фиброза чаще встречается у пожилых мужчин. Наиболее частыми клиническими формами ФА IgG4 являются ретроперитонеальный фиброз, аутоиммунный панкреатит, тубулоинтерстициальный нефрит. Однако необходимо исходить из положения, что ФА IgG4 может сопровождаться вовлечением в патологический процесс многих других органов. Следует отметить, что строгих эпидемиологических исследований по распространенности ФА IgG4 не проводилось; установлено, что мужчины страдают чаще женщин и идиопатический фиброз у них протекает в более тяжелой форме. Патогенез ФА IgG4 изучен недостаточно. При данной форме фиброза наблюдается как аутоиммунный процесс, так и 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 ткани лимфоцитами и плазматическими клетками, которые несут рецепторы к IgG4. Вопрос о том, насколько специфично повышение

концентрации данного Ig для ФА IgG4, обсуждается в литературе. Основное предположение сводится к тому, что IgG4 не играет патогенетической роли. В качестве довода при этой точке зрения приводятся примеры повышенной продукции IgG4 при болезни Кастлемана, эозинофильной гранулеме, синдроме Черджа—Стросс [17].

Первичный иммунологический ответ при ФА IgG4 остается неясным.

Повышенная концентрация IgG4 может свидетельствовать об аутоиммунном воспалительном процессе, как это можно наблюдать при аутоиммунном панкреатите. В пользу этой точки зрения приводятся данные о повышенной концентрации антинуклеарного и антиревматоидного фактора. Описаны аутоантитела к лактоферрину, предполагается связь с *Helicobacter pylori*, иммунные комплексы которых проникают в ткани почек, поджелудочной железы и др. [18].

С повышенной концентрацией IgG4 связано развитие аллергических реакций у человека, что отмечено при аллергическом рините и БА. Следует отметить, что наряду с повышенной продукцией IgG4 выявлено повышение как общего, так и специфического IgE. У значительной части пациентов с ФА IgG4 отмечается повышенная концентрация эозинофилов.

Идентификация CD4 Т-лимфоцитов является важным шагом в понимании аутоиммунного процесса при ФА IgG4. Возможно, цитотоксические лимфоциты продуцируют гранзим В и перфорин, другим медиатором фиброзного процесса является вовлечение в патологический процесс системы IFN, интерлейкина-1. Современная гипотеза происхождения ФА IgG4 предполагает пролонгированное антигенное воздействие на иммунную систему. Особое внимание привлекает локальная форма идиопатического фиброза, которая при полиорганном процессе встречается реже. С длительным воздействием антигена на иммунную систему связано также появление длительноживущих плазмобластов. Появление их в периферической крови рассматривается как один из иммунологических маркеров ФА IgG4.

Клиническая картина ФА IgG4 отличается многообразием проявлений, что определяется степенью фибротического процесса, развитием аутоиммунного воспаления или же аллергической реакцией. Решающее значение в клинических проявлениях ФА IgG4 играет локализация процесса в том или ином органе человеческого организма или в нескольких органах. Фиброзный очаг при ФА IgG4 может локализоваться в орбитальной области, ретроперитонеальном пространстве, поджелудочной железе и т. д., что, естественно, сказывается на клинических проявлениях ФА IgG4. Больше данных накоплено при наблюдении больных с аутоиммунным панкреатитом, ретроперитонеальным фиброзом и стриктурой мочеочечника. Малоизученной проблемой является исследование ФА IgG4 с поражением паренхимы легочной ткани. В диагностический и лечебный процесс при ФА IgG4 могут быть вовлечены врачи

многих специальностей. Так, в стоматологической практике встречаются пациенты с сиаладенитом, в офтальмологической — с опухолевоподобными изменениями параорбитальной области и гипертрофией слезных желез; в практике хирурга — лица с аутоиммунным панкреатитом, аневризмой аорты, ретроперитонеальным фиброзом, склерозирующим холангитом; в практике уролога — больные со стриктурой мочеочника и другими формами проявления ФА IgG4. Приводится номенклатура ФА IgG4:

- первый тип аутоиммунного панкреатита;
- склерозирующий холангит;
- болезнь Микулитца (сиаладенит, дакриoadенит);
- болезнь Кютнера (склерозирующий сиаладенит);
- воспаление орбитальной части глаза (псевдотумор);
- хронический склерозирующий дакриoadенит;
- 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. Как правило, она 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 лимфатических узлов 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, в виде фолликулярной, псевдотуморозной гиперплазии, другие морфологические варианты. У пациентов с лимфаденопатией корней легких может отмечаться имитация саркоидоза.

Далее рассматриваются отдельные клинические формы ФА IgG4.

Наиболее изученным является аутоиммунный панкреатит; частота его распространения в японской популяции составляет 0,82 случая на 100 тыс. населения [19].

Среди всех форм панкреатита на долю ФА IgG4 приходится около 2 %, т. е. аутоиммунный панкреатит не является доминирующей формой патологии поджелудочной железы. Выделяются несколько клинических вариантов этой формы панкреатита — желтушная, безболевая и псевдотуморозная. Частым сопутствующим заболеванием является развитие

сахарного диабета 2-го типа. У большинства пациентов выявляются признаки склерозирующего холангита, лимфаденопатия, гипертрофия слезных и слюнных желез. В дифференциальной диагностике наибольшие трудности представляет рак поджелудочной железы. Повышение в сыворотке крови концентрации IgG4 > 134 мг / дл позволяет исключить раковую природу увеличенной в размерах поджелудочной железы, которая инфильтрируется плазматическими клетками и лимфоцитами. При диагностике используются методы имидж-диагностики, при необходимости проводится биопсия поджелудочной железы.

Склерозирующий холангит относится к числу редких заболеваний; выделяется первичный склерозирующий холангит, в противовес которому существует ФА IgG4-склерозирующий холангит. Вторая форма холангита часто наблюдается как проявление экстрапанкреатического аутоиммунного фиброзирующего процесса. Особенно следует подчеркнуть трудности проведения дифференциальной диагностики между двумя формами склерозирующего холангита и карциномой желчевыводящих путей. Трудности возникают и при проведении биопсии и последующей гистологической обработке полученного биоптата. Диагностическим критерием может служить инфильтрация желчных протоков плазматическими клетками и 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 [19].

У отдельной категории больных сиаладенит предшествует другим клиническим проявлениям ФА IgG4 и часто сочетается с кандидозом слизистой 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 аутоиммунного панкреатита, склерозирующего холангита, интерстициального нефрита. Возможно, что сочетание сиаладенита при ФА IgG4 и болезни Сьегрена изучено недостаточно; можно предполагать единый процесс. У некоторых больных этот вариант сиаладенита протекает на фоне сухости слизистых полости рта, глаз, артралгий, что особенно сближает с проявлениями, которые можно наблюдать при болезни Сьегрена.

В практике офтальмологов встречаются пациенты с ФА IgG4. Диагностические трудности возникают при дифференциальной диагностике псевдотуморозных орбитальных образований, которые встречаются у 50 % больных. Другим проявлением поражения глаз



являются миозиты, возникающие вследствие негранулематозного идиопатического воспалительного процесса с поражением глазного яблока.

Наиболее изученной является клиническая картина ретроперитонеального фиброза. В небольших сериях публикаций указывается, что у большинства больных с ретроперитонеальным фиброзом отмечалось повышение концентрации IgG4. Фиброзный процесс, как правило, распространялся на инфраренальную часть аорты, а также подвздошную артерию. Воспалительный процесс и локальный фиброз могут приводить к нарушению локальной функции того или иного органа. Возможно, так развивается обструктивная уретропатия [19].

Среди редких проявлений описывается вовлечение в фибротический процесс поджелудочной железы, слюнных желез, гипофиза и других органов [19].

Среди редких форм сочетанной патологии описан склерозирующий медиастенит и ретроперитонеальный фиброз [19].

Новые взгляды на развитие аортита и периаортита обусловлены концепцией ФА IgG4. Неинфекционная природа аортита всегда должна рассматриваться с позиции возможного развития ФА IgG4. Согласно последним эпидемиологическим данным по проблеме неспецифического аортита, указанный диагноз устанавливается более чем в 33 % случаев [19]. Врачам рекомендуется более активно выявлять неспецифические аортиты, связанные с ФА IgG4.

Не является редкостью также поражение щитовидной железы при ФА IgG4. В литературе описаны наблюдения случаев тиреоидита Риделя и Хашимото.

Поражение легких при фиброзных процессах остается малоизученной проблемой. В последние годы внимание к этой проблеме возросло. Из группы идиопатического легочного фиброза выделены те, которые могут трактоваться как ФА IgG4. Собственное наблюдение из серии легочных проявлений ФА IgG4В будет опубликовано в следующей статье. Описаны наблюдения больных интерстициальной пневмонией, прикорневой аденопатией, единичными солидными образованиями в легочной паренхиме [20].

У некоторых больных интерстициальная пневмония протекала как один из симптомокомплексов системного заболевания соединительной ткани.

Одной из важных составляющих патологии, обусловленной ФА IgG4, являются заболевания почек. Наиболее часто описывается интерстициальный тубулоинтерстициальный нефрит. Гистологическая картина при этой форме нефрита характеризуется лимфатической и плазматической инфильтрацией почечной ткани. Описаны наблюдения очагового поражения почек (нодулярного характера, что имитировало рак почки). В исследовании японских авторов [21] тубулоинтерстициальный нефрит встречался в 15 % случаев, т. е. относительно часто он диагностировался у пациентов с ФА IgG4. Отмечены также экстраренальные проявления — такие, как сиаладенит (83 %), лимфаденопатия (44 %), аутоим-

мунный панкреатит (39 %), дакриoadенит (30 %) и поражение легких (26 %). По наблюдениям японских специалистов, при развитии тубулоинтерстициального нефрита продемонстрирована гетерогенная картина ФА IgG4, часто напоминавшая системное заболевание. Часто экстраренальные проявления в клинической картине ФА IgG4 выходят на 1-е место, в то время как нефрит диагностируется при использовании лабораторных методов. У больных нефритом при ФА IgG4 обращает на себя внимание гипокомплементемия, что является диагностической особенностью данной формы патологии.

Другими органами и системами, которые могут вовлекаться в процесс идиопатического фиброза, являются кожные покровы (псевдолимфома), гастрит (лимфоцитарно-плазматический гастрит), гепатит, псевдоопухоль молочной железы. При поражении центральной нервной системы описан гипофизит. Единичные случаи описаны с поражением предстательной железы, яичников, перикарда.

Диагноз при ФА IgG4 основывается на результатах исследования биоптатов тканей, вовлеченных в процесс фиброза. Гистологическая картина характеризуется инфильтрацией пораженной ткани лимфоцитами и плазматическими клетками; при иммуногистохимическом анализе выявляются рецепторы к IgG4. Дифференциальный диагноз проводится с васкулитами, псевдотуморозными процессами, гранулематозными заболеваниями. При диагностике ФА IgG4 подчеркивается важность констатации облитерирующего флебита и присутствия эозинофилов. Необходимо определять концентрацию в сыворотке крови IgG4, значительно повышенного у большинства больных. Активный диагностический поиск рекомендуется проводить при панкреатите неясной природы, склерозирующем холангите, билатеральном увеличении слезных и слюнных желез, а также при ретроперитонеальном фиброзе и орбитальном псевдотуморозном процессе. В последнее время внимание уделяется количеству плазмобластов в крови; по результатам метаанализа (2016) [22] установлена разделительная граница в концентрации IgG4 в сыворотке крови; эта граница колеблется от 135 до 144 мг / дл. Чувствительность данного иммунологического теста составляет 87 %, специфичность — 83 %.

При постановке диагноза ФА IgG4 необходимо незамедлительно приступить к лечению, даже при отсутствии симптомов заболевания. Это положение основано на том, что за лимфоидной и плазматической инфильтрацией следует фиброзирующий процесс того или иного органа. Фиброз приводит к утрате функции органа-мишени или нескольких органов, восстановить которую уже не удастся [23].

ГКС относятся к лекарственным средствам при ФА IgG4 1-й линии. Больные, у которых удалось добиться значимого клинического эффекта, в последующем переводятся на поддерживающую терапию ГКС. Отмена их в ранние сроки может привести к формированию резистентности их биологического действия. Некоторыми экспертами высказывается



мнение о сочетании ГКС с активными иммуносупрессантами уже на начальном этапе лечения. Особенно важно это учитывать при обострении заболевания, в период отмены поддерживающей дозы ГКС. При проведении терапии необходим мониторинг клинических проявлений, большим подспорьем является отслеживание концентрации IgG4.

Обычно продолжительность лечения составляет несколько недель и всегда решается индивидуально. При столь разнообразной клинической картине необходимо учитывать динамику тех или иных симптомов. Так, программа клинического наблюдения больного с аутоиммунным панкреатитом отличается от таковой при заболеваниях органов дыхания. Терапией резерва принято считать назначение моноклональных антител против рецептора фактора некроза опухоли (ритуксимаб).

## Заключение

На сегодняшний день рандомизированные исследования отсутствуют, поэтому уровень доказательств еще не установлен. Больше данных накоплено о назначении азатиоприна и микофенолата.

Необходимо подчеркнуть, что лица с ФА IgG4 должны быть отнесены к группе высокого риска развития онкологического заболевания.

### Конфликт интересов

Конфликт интересов автором не заявлен.

### Conflict of interest

The author declare no conflict of interest.

## Литература / References

- Pan Q., Hammarström L. Molecular basis of IgG subclass deficiency *J. Immunol. Rev.* 2000; 178: 99–110.
- Burton D.R., Gregory L., Jefferis R. Aspects of the molecular structure of IgG subclasses. *Monogr. Allergy.* 1986; 19: 7–35.
- van der Berg M., Weemaes C.M.R., Cunningham-Rundles C. Isotype defects. In: Sullivan K.E., Stiehm E.R., eds. *Immune Deficiencies.* Amsterdam: Academic Press Elsevier; 2014.
- Jefferis R., Pound J., Lund J., Goodall M. Effector mechanisms activated by human IgG subclass antibodies: clinical and molecular aspects. *Ann. Biol. Clin. (Paris).* 1994; 52 (1): 57–65.
- Pumphrey R.S. Computer models of the human immunoglobulins shape and segmental flexibility. *Immunol. Today.* 1986; 7 (6): 17457.
- Lee S.I., Heiner D.C., Wara D. Development of serum IgG subclass levels in children. *Monogr. Allergy.* 1986; 19: 108–121.
- Morell A., Terry W.D., Waldmann T.A. Metabolic properties of IgG subclasses in man. *J. Clin. Invest.* 1970; 49 (4): 673–680.
- Jefferis R., Reimer C.B., Skvaril F. et al. Evaluation of monoclonal antibodies having specificity for human IgG subclasses: results of an IUIS/WHO collaborative study. *Immunol. Lett.* 1985; 10 (3–4): 223–252.
- Braconier J.H., Nilsson B., Oxelius V.A., Karup-Pedersen F. Recurrent pneumococcal infections in a patient with lack of specific IgG and IgM pneumococcal antibodies and deficiency of serum IgA, IgG2 and IgG4. *Scand. J. Infect. Dis.* 1984; 16 (4): 407.
- Hammarström L., Smith C.I. IgG subclasses in bacterial infections. *Monogr. Allergy.* 1986; 19: 122.
- Briere E.C., Rubin L., Moro P.L. et al. Prevention and control of Haemophilus influenzae type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.* 2014; 63 (RR-01): 1–14.
- Stone J.H., Zen Y., Deshpande V. IgG4-related disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (6): 539–51. DOI: 10.1056/NEJMr1104650.
- Kamisawa T., Zen Y., Pillai S., Stone J.H. IgG4-related disease. *Lancet.* 2015; 385 (9976): 1460–1471. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60720-0.
- Khosroshahi A., Stone J.H. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23 (1): 57–66. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283418057.
- Okazaki K., Uchida K., Koyabu M. et al. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J. Gastroenterol.* 2011; 46 (3): 277–288. DOI: 10.1007/s00535-011-0386-x.
- Umehara H., Okazaki K., Masaki Y. et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod. Rheumatol.* 2012; 22 (1): 1–14. DOI: 10.1007/s10165-011-0508-6.
- Aalberse R.C., Stapel S.O., Schuurman J., Rispens T. Immunoglobulin IgG4: an odd antibody. *Clin. Exp. Allergy.* 2009; 39 (4): 469–477. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2009.03207.x.
- Zen Y., Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23 (1): 114–118. DOI: 10.1097/BOR.0b013e3283412f4a.
- Sah R.P., Chari S.T., Pannala R. et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology.* 2010; 139 (1): 140–148. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.054.
- Matsui S., Yamamoto H., Minamoto S. et al. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir. Invest.* 2016; 54 (2): 130–132. DOI: 10.1016/j.resinv.2015.09.002.
- Saeki T., Nishi S., Imai N. et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010; 78 (10): 1016–1023. DOI: 10.1038/ki.2010.271.
- Hao M., Liu M., Fan G. et al. Diagnostic value of serum IgG4 for IgG4-related disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (21): e3785. DOI: 10.1097/MD.0000000000003785.
- 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.

Поступила 17.07.17.  
Received July 17, 2017