Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МОРФОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»

На правах рукописи

ЛИЩУК СЕРГЕЙ ВЛАДИМИРОВИЧ

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ IgG4-СВЯЗАННОЙ БОЛЕЗНИ

Специальность 14.03.02 – Патологическая анатомия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор И.А. Казанцева

Москва – 2018

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений ……..		3
Введение……..		4
Глава 1.	Обзор литературы……...	12
1.1.	IgG4-связанная болезнь: история, терминология, эпидемиология……..	12
1.2.	Патогенез IgG4-связанной болезни……	16
1.3.	Органопатология IgG4–связанной болезни……..	24
1.4.	Морфологические критерии диагностики IgG4-СБ.....	37
1.5.	Количественная оценка IgG4-плазматических клеток в инфильтрате……...	39
1.6.	Связь IgG4-СБ с новообразованиями……	41
Глава 2.	Материал и методы исследования……..	46
Глава 3.	Результаты исследования……	51
3.1.	IgG4-связанное поражение поджелудочной железы...	51
3.2.	IgG4-связанное поражение печени, жечных протоков, желчного пузыря……..	64
3.3.	IgG4-связанное поражение органов головы и шеи.....	71
3.4.	IgG4-связанное поражение кожи……..	91
3.5.	IgG4-связанное изолированное поражение лимфатических узлов……..	97
3.6.	IgG4-связанное поражение уретры……	101
3.7.	IgG4-связанное поражение забрюшинного пространства……...	102
3.8.	Мультиорганное IgG4-связанное поражение……...	105
3.9.	Сочетание IgG4-связанной болезни с новообразованиями…….	114
Глава 4.	Обсуждение полученных результатов …….	120
Выводы……...		131
Практические рекомендации……...		132
Список литературы……..		134

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CMV– цитомегаловирус

EBV – вирус Эпштейн-Барр

IgG – иммуноглобулин класса G

IgG+ – IgG-позитивный

IgG4+ – IgG4-позитивный

IgG4-СБ – IgG4-связанная болезнь

IL (ИЛ) – интерлейкин

RTU – разведенные реактивы, готовые к применению

АИП – аутоиммунный панкреатит

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспарагинаминотрансфераза

АТ – антитело

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

КТ – компьютерная томография

ЛОР – оториноларингология

МОНИКИ – Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ПДР – панкреатодуоденальная резекция

ПЖ – поджелудочная железа

ПЗБУ – поле зрения при большом (х400) увеличении микроскопа

ПК – плазматическая клетка

ПСХ – первичный склерозирующий холангит

РОНЦ им. Блохина–Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХП – хронический панкреатит

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

IgG4-связанная болезнь (IgG4-СБ) – относительно недавно выделенное системное аутоиммунное воспалительно-склерозирующее заболевание, которое характеризуется формированием объемных поражений различной локализации, клинически симулирующих злокачественные новообразования, выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией с обилием IgG4+ плазматических клеток (ПК), массивным склерозом, повышением уровня IgG4 в сыворотке крови и высокой терапевтической эффективностью кортикостероидов [Deshpande V. et al., 2012; Della-Torre E. et al., 2015; Khosroshahi A. et al., 2011]. Ведущая роль в патогенезе заболевания, по мнению большинства исследователей, принадлежит Т-хелперным реакциям 2-ого типа с гиперпродукцией интерлейкинов 4, 5, 10 и 13, а также регуляторных факторов роста. IgG4-связанная болезнь – это новая нозология, которая находится на стадии изучения клинико-морфологических проявлений, уточнения диагностических критериев и выработки общепринятой терминологии. Впервые заболевание было описано в 1995 году как аутоиммунный панкреатит (АИП) [Yoshida K., 1995] и даже после установления в 2001 году его связи с высоким уровнем IgG4 в сыворотке крови [Hamano H. et al., 2001], вплоть до 2008 года, термин «аутоиммунный панкреатит» предлагалось сохранить, а вовлечение в патологический процесс других органов относить к важным, но недостаточным для системного заболевания, проявлениям [Zen Y. et al., 2004; Deshpande V. et al., 2006; Kamisawa T. et al., 2006]. Международный симпозиум, объединивший более 30 специалистов, обладающих наибольшим опытом в диагностике и лечении пациентов с данной патологией, состоялся в октябре 2011 года в Бостоне, а принятый на нем консенсус был опубликован в 2012 году [Deshpande V. et al., 2012]. Заболевание получило название «IgG4-связанная болезнь» вместо ранее предлагаемых терминов «IgG4-связанная системная болезнь», «IgG4-связанная склерозирующая болезнь» и «IgG4-связанный мультиорганный

лимфопролиферативный синдром» [Deshpande V. et al., 2012; Stone J.H., 2012; Stone J.H. et al., 2012]. Вместе с тем, широкая медицинская общественность все еще недостаточно знакома с клинико-морфологическими проявлениями IgG4-связанной болезни, что нередко приводит к диагностическим ошибкам и обрекает пациентов на излишние радикальные хирургические вмешательства.

Степень разработанности темы исследования

При IgG4-связанной болезни наиболее часто наблюдается поражение поджелудочной железы – аутоиммунный панкреатит 1-ого типа. Однако системный характер заболевания обусловливает поражение других органов и тканей, таких как слезные и слюнные железы, лимфатические узлы, легкие, желчные протоки, забрюшинное пространство, почки [Cheuk W. et al., 2008; Fujimori N. et al., 2013; Furukawa S. et al., 2015]. К редким проявлениям болезни относят склерозирующий холецистит [Ильченко А.А. и др., 2009; Takahashi K. et al., 2015], аутоиммунный склерозирующий гепатит, IgG4-связанный простатит [Nishimori I. et al., 2007], фиброз щитовидной железы, (т.н. зоб Риделя), IgG4-связанный склерозирующий мастит [Schiffenbauer A.I. et al., 2012], IgG4-связанный склерозирующий пахименингит [Wallace Z.S. et al., 2013]; некоторые т.н. псевдолимфомы кожи (В-клеточную лимфоидную гиперплазию) и лимфоматоидный гранулематоз [Sato Y. et al., 2010], IgG4-связанную воспалительную аневризму брюшной аорты [Raparia K. et al., 2013].

Согласно рекомендациям Консенсуса (Бостон, 2012 г) для унификации оценки патоморфологических изменений в пораженных органах и выработки единых подходов к диагностике IgG4-связанной болезни с целью повышения воспроизводимости этого диагноза были обозначены «предположительные» гистологические признаки [Deshpande V. et al., 2012] и предложены три «больших» гистологических критерия IgG4-связанной болезни [Geyer J.T. et al., 2010; Zen Y. et al., 2010; Deshpande V. et al., 2011]:

- выраженная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация;

- фиброз, который хотя бы частично имеет вихреобразный, (муаровый, «сториформный») рисунок;
- облитерирующий флебит.

Постановка диагноза IgG4-связанной болезни возможна при обнаружении как минимум двух «больших» гистологических критериев.

Высокое содержание IgG4+ плазматических клеток в пораженной ткани также является важным диагностическим критерием, который должен рассматриваться в комплексе с другими изменениями и не является специфичным, поскольку сам по себе встречается и при других аутоиммунных заболеваниях, например, при ревматоидном артрите и болезни Кастлемана [Sato Y. et al., 2010]. Установлено, что диагностическое значение имеет содержание в воспалительном инфильтрате более 50 IgG4+ ПК в одном поле зрения при большом увеличении (ПЗБУ) микроскопа х400 [Zhang L. et al., 2007; Dhall D. et al., 2010]. Однако выраженность лимфоплазмоцитарной инфильтрации в различных органах может значительно варьировать. Поэтому другие исследователи предлагают определять соотношение IgG4+ ПК/IgG+ ПК, которое, по их мнению, является более объективным критерием [Sato Y. et al., 2009; Cheuk W. et al., 2010; Sato Y.et al., 2010; Zen Y. et al., 2010]. Согласно этой концепции, доля IgG4+ ПК при IgG4-связанной болезни должна составлять более 40%, при этом в большинстве наблюдений она существенно выше [Sato Y. et al., 2009; Cheuk W. et al., 2010].

Обоснование проведения исследования

Имеющиеся многочисленные публикации позволяют полагать, что IgG4-связанная болезнь – это системная патология, распознавание органных проявлений которой имеет решающее значение для выбора тактики лечения больного, и в ряде случаев помогает избежать хирургического вмешательства, назначив патогенетически обоснованную и высокоэффективную стероидную терапию. Отсутствие точных знаний об этиологических, патогенетических и клеточно-молекулярных механизмах IgG4-связанной болезни диктует

необходимость разработки алгоритма ее дифференциальной диагностики с другими аутоиммунными системными патологическими процессами и онкологическими заболеваниями с использованием современных методов патоморфологического исследования.

Цель исследования - усовершенствовать патоморфологические критерии диагностики различных клинических вариантов IgG4-связанной болезни.

Задачи исследования

1. Провести комплексное изучение диагностических биопсий и операционного материала опухолеподобных поражений различных органов и тканей с предположительным диагнозом IgG4-связанной болезни по результатам патоморфологического исследования.
2. Изучить морфологические особенности этих поражений в зависимости от локализации и клинических проявлений заболевания.
3. Оценить диапазон колебаний количества IgG4+ ПК в воспалительном инфильтрате различных органов и тканей при IgG4-связанной болезни.
4. Провести на собственном материале апробацию рекомендаций международного консенсуса по критериям диагностики IgG4-связанной болезни (Бостон, 2012 г).
5. Разработать алгоритм патоморфологической диагностики IgG4-связанной болезни.

Теоретической и методологической базой диссертационного исследования являются научные работы и методические разработки отечественных и зарубежных авторов, посвященные патоморфологической характеристике, патогенезу и диагностике IgG4-связанной болезни.

Информационной базой исследования являются научные статьи в рецензируемых журналах, монографии, материалы конференций соответствующей научной тематики.

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.03.02 «Патологическая анатомия» согласно пунктам 2, 3, 4.

Научная новизна

Дана подробная клинико-морфологическая характеристика IgG4-связанной болезни в соответствии с рекомендациями международного Консенсуса по критериям её диагностики (Бостон, 2012 г).

Определен диапазон диагностических значений количества IgG4+ ПК в воспалительном инфильтрате различных органов и тканей при IgG4-связанной болезни.

Впервые описаны наблюдения IgG4-связанной болезни с поражением глаза и тимуса, а также развитие рака желудка при IgG4-связанной болезни.

Практическая и теоретическая значимость

Дана подробная клинико-морфологическая характеристика IgG4-связанной болезни, описаны особенности морфологических изменений в различных органах и тканях.

Разработан и внедрен в рутинную практику оптимальный набор морфологических и иммуногистохимических методов диагностики этого заболевания с использованием рекомендаций Консенсуса по критериям диагностики IgG4-связанной болезни (Бостон, 2012 г).

Разработан и внедрен в практику алгоритм морфологической диагностики IgG4-связанной болезни.

Создан цифровой архив сканированных микропрепаратов от пациентов с IgG4-связанной болезнью, который может быть использован в качестве учебного пособия в системе дополнительного профессионального образования врачей патологоанатомов.

Полученные в результате работы теоретические данные расширяют и систематизируют существующие представления об органных поражениях при IgG4-связанной болезни и могут служить основой для проведения исследований аутоиммунных поражений различных локализаций.

Методология и методы исследования

Методологически работа построена на принципах системного анализа комплекса данных. В работе использованы морфологический, иммуногистохимический, морфометрический, статистический методы.

Положения, выносимые на защиту

1. IgG4-связанная болезнь характеризуется не только полиорганностью развивающихся патологических изменений, но и метахронностью их клинической манифестации, что требует мультидисциплинарного подхода к обследованию пациентов. Самыми распространенными формами манифестации IgG4-связанной болезни являются поражения поджелудочной железы, слезных и слюнных желез, желчных протоков.

2. Морфологический диагноз IgG4-связанной болезни основывается не только на наличии в воспалительном инфильтрате IgG4+ ПК, но и таких важных диагностических признаках как лимфоплазмоцитарная инфильтрация, «вихреобразный» фиброз и облитерирующий флебит, выраженность которых зависит как от локализации, так и от стадии патологического процесса.

3. Диагностические значимые уровни IgG4+ ПК, принятые Консенсусом для IgG4-связанной болезни, слишком высоки для некоторых локализаций, что приводит к низкой чувствительности этого признака при диагностике IgG4-связанных поражений слюнных желез и кожи, в связи с чем необходимо установление более низких пороговых значений количества IgG4+ ПК. Соотношение IgG4+/CD138+ или IgG4+/IgG+ клеток с пороговым значением >40% обеспечивает достаточную чувствительность этого показателя для диагностики IgG4-связанных поражений всех локализаций.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов обоснована достаточным количеством пациентов, от которых был получен биопсийный и операционный материал, использованием современных адекватных методов исследования, корректным применением статистических методов анализа, критическим

анализом результатов исследования в сопоставлении с актуальными литературными данными.

Личное участие автора заключалось в планировании и осуществлении патоморфологического исследования, статистической обработке, обобщении и анализе полученных результатов, подготовке публикаций.

Внедрение полученных результатов в практику

Результаты исследования внедрены в работу патологоанатомического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, патологоанатомических отделений ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, НМХЦ им. Н.И. Пирогова для комплексной морфологической диагностики IgG4-СБ.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседании Московского отделения Российского общества патологоанатомов 21 декабря 2010 года; 23-м Европейском конгрессе патологов (Хельсинки, 2011); IV съезде Российского общества патологоанатомов (Белгород, 2013); заседании Московского отделения Российского общества патологоанатомов 27 мая 2014 года; 27-м Европейском конгрессе патологов (Белград, 2015); XXXII Международном конгрессе Международной академии патологии и 28-м конгрессе Европейского общества патологов (Кёльн, 2016); заседании Московского отделения Российского общества патологоанатомов, 11 апреля, 2017 года; V Съезде Российского общества патологоанатомов (Челябинск, 2017); межлабораторной конференции ФГБНУ «НИИ морфологии человека» 07 июня 2018 года; 30-м конгрессе Европейского общества патологов (Бильбао, 2018).

Публикации

Результаты научного исследования отражены в 10 печатных работах, 6 из которых опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 155 страницах и состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 11 отечественных и 172 зарубежных источника. Диссертация содержит 5 таблиц и 56 рисунков.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. IgG4-связанная болезнь: история, терминология, эпидемиология

Понятие IgG4-связанной болезни (IgG4-СБ) как нозологической единицы сформировалось на базе знаний об аутоиммунном панкреатите (АИП). Именно изучение АИП и обнаружение сходных морфологических изменений в других органах стало фундаментом для выделения IgG4-СБ. При этом далеко не все случаи АИП следует считать проявлением IgG4-СБ и далеко на каждый случай IgG4-СБ обязательно манифестируется поражением поджелудочной железы. На сегодняшний день спектр патологических состояний, составляющих IgG4-СБ, окончательно не определен, что характерно для аутоиммунных заболеваний в целом. Вместе с тем вопросы истории, патогенеза и диагностики IgG4-СБ до настоящего времени рассматриваются сквозь призму АИП.

Возникновение проблемы диагностики аутоиммунного панкреатита связано с результатами оперативного лечения пациентов с предоперационным диагнозом опухоли поджелудочной железы. Было установлено, что при гистологическом исследовании операционного материала после панкреатодуоденальных резекций, выполненных по поводу предполагаемого рака поджелудочной железы с типичными клиническими (синдром обструктивной желтухи) и лучевыми (наличие объемного образования поджелудочной железы) признаками опухоли в части случаев морфологические признаки злокачественного опухолевого роста отсутствовали. Так, по данным Smith C.D. с соавт. [1994], проанализировавших результаты 603 панкреатодуоденальных резекций, выполненных в клинике Мауо в период с 1956 по 1990 годы, было установлено, что почти в 5% наблюдений гистологического подтверждения предоперационного диагноза «новообразование поджелудочной железы» не оказалось. При этом в 3,6% наблюдений у пациентов имелись морфологические признаки хронического панкреатита с выраженным

фиброзом поджелудочной железы. В недавнем исследовании R.M. Gomes с соавт. [2016] частота панкреатодуоденальных резекций, выполненных по поводу предоперационного диагноза «злокачественное новообразование поджелудочной железы» достигала 6,5%, при этом патологоанатомическое заключение о наличии у пациента только хронического панкреатита было дано в 2,8% наблюдений. По данным разных групп исследователей частота подобных случаев варьирует от 2,5 до 8,4% [Thompson J.S. et al., 1994; van Gulik T.M. et al., 1997; Abraham S.C. et al., 2003; van Heerde M.J. et al., 2012; Merdrignac A. et al., 2014]. В части подобных наблюдений гистологическая картина не укладывалась в классическую морфологию хронического панкреатита.

Впервые о необходимости рассмотреть псевдотуморозный склероз поджелудочной железы в качестве самостоятельной нозологической формы, выделив его среди случаев «обычного» хронического панкреатита, высказался H. Sarles с соавт. в 1961 году [Sarles H. et al., 1961]. По мере дальнейшего накопления знаний стало очевидно, что склерозирующий панкреатит имеет ряд характерных особенностей не только в патогенезе и морфологии, но и в характере клинического течения и спектре состояний для дифференциального диагноза. В 1978 году S. Nakano с соавт. описали пациента, успешно пролеченного кортикостероидами, у которого на ряду с хроническим панкреатитом и синдромом Шёгрена имелись опухолевидные образования в брюшной полости, а также в области век и щеки [Nakano S. et al., 1978]. В 1991 году K. Kawaguchi с соавт. предложили концепцию лимфоплазмоцитарного склерозирующего панкреатита, часто сочетающегося со склерозирующим холангитом и системными заболеваниями типа мультифокального идиопатического фиброза [Kawaguchi K. et al., 1991]. В 1992 году F. Toki с соавт. на основании 4 наблюдений предположили наличие необычного типа хронического панкреатита, характеризующегося при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии «диффузным

неравномерным сужением всего главного панкреатического протока» [Toki F. et al., 1992].

Длительно существовавший термин «туморозный панкреатит», который иногда используется и сейчас, подчеркивает, что по характеру обнаруживаемых макроскопических изменений и клинической симптоматике заболевание мимикрирует опухолевый процесс. Именно опухолеподобный характер хронического панкреатита процесса является показанием для оперативного лечения [Егоров В.И. и др., 2008; Жариков Ю.О. и др., 2015], что, в свою очередь, позволило патологам детально изучить его морфологические проявления. Тщательный патологоанатомический анализ операционного материала поджелудочной железы обеспечил большой прогресс в изучении АИП и позволил предположить, что это заболевание не является однородным, а представлено двумя различными типами.

Было установлено, что выявляемая при лучевых методах исследования псевдоопухоль поджелудочной железы, а также ее «метастазы», морфологически представлены участками склероза и хронической воспалительной инфильтрацией. Обычно клинические симптомы заболевания исчезали, а размеры «опухоли» и ее «метастазов» уменьшались при назначении стероидной гормонотерапии. Этот факт позволил некоторым исследователям выдвинуть предположение о единстве полиорганных воспалительно-склерозирующих процессов. Еще в 1967 году D.E. Comings с соавт. опубликовали описание серии наблюдений фиброзов различной локализации со сходной клинической и морфологической картиной и высказали предположение о единстве процесса во всех описанных случаях, предложив концепцию мультифокального идиопатического фиброза, который по-видимому и явился прототипом IgG4-связанной болезни (IgG4-СБ) [Comings D.E. et al., 1967].

Термин «аутоиммунный панкреатит» (или «аутоиммунно-обусловленный панкреатит») был предложен и введен в обращение K. Yoshida с соавт. в 1995 оду для обозначения особой формы хронического

панкреатита с аутоиммунным механизмом развития, подтвержденным лабораторными, гистологическими и клиническими данными [Yoshida K., 1995]. Авторы обратили внимание на патогенетическую связь со стероидной терапией и соотнесли морфологические изменения с биохимическими и иммунологическими особенностями, прежде всего, высоким уровнем IgG4 иммуноглобулинов. Все это позволило им прийти к выводам о наличии у таких пациентов аутоиммунной патологии с «локус минорис» в поджелудочной железе, а также выделить новую нозологическую единицу – аутоиммунный панкреатит с внеорганными проявлениями.

В последние годы в мире наблюдается значительный рост интереса к проблеме АИП, обусловленный расширяющимися возможностями его диагностики, включая широкое внедрение в практику процедуры биопсии поджелудочной железы. Это, в свою очередь, ведет к росту числа диагностированных случаев АИП. При этом точная диагностика этого заболевания – ключ к успешной и эффективной терапии, так как лечение АИП с использованием глюкокортикостероидов ведет к быстрому и устойчивому уменьшению и даже исчезновению таких проявлений болезни, как увеличение в размерах поджелудочной железы, сужение ее протоков и обструкция желчевыводящих путей [Егоров В.И. и др., 2007].

Следует отметить, что к настоящему времени прогресс в понимании сущности аутоиммунных заболеваний достиг такого высокого уровня, что специалисты в области ревматологии и иммунологии сочли необходимым заострить внимание профессионального сообщества на системности всех аутоиммунных состояний, невзирая на наличие преобладающего клинического симптомокомплекса и кажущуюся органоспецифичность. В первую очередь это нашло отражение в терминологии, где приоритеты отдаются тем морфемам, которые отражают системность, вовлеченность всего организма, стереотипность изменений, тогда как термины, отражающие локализацию поражения («артрит», «гастрит» и др.) переводятся в состав ведущего симптомокомплекса или субклассификацию. Таким образом, в

соответствии с современным пониманием патогенеза аутоиммунных заболеваний, термин склерозирующий и псевдотуморозный панкреатит уступили аутоиммунному, а он, в свою очередь, уступил место более общему термину «IgG4-связанная болезнь».

В настоящее время эпидемиология IgG4-СБ остается недостаточно ясной вследствие ее недавнего выделения как нозологической формы и отсутствия крупных эпидемиологических исследований. В Японии распространенность АИП 1 типа составляет 0,8 случаев на 100 тысяч населения, а предполагаемая заболеваемость - от 0,28 до 1,08 на 100 тысяч, при этом, ежегодно диагностируется от 336 до 1300 новых случаев, а IgG4-СБ за последние 20 лет установлена у 6700-26000 пациентов [Umehara H. et al., 2012]. В другом исследовании Японских ученых указана распространенность IgG4-СБ около 6 случаев на 100 000 населения [Uchida K. et al., 2012]. IgG4-СБ встречается преимущественно у лиц мужского пола, за исключением поражений головы и шеи, при которых мужчины и женщины поражаются примерно одинаково [Yamamoto M. et al., 2014]. Средний возраст к моменту развития симптоматики составляет 50–60 лет [Wallace Z.S. et al., 2015], но у некоторых пациентов симптомы заболевания могут развиться в более раннем возрасте, а иногда заболевание может встречаться даже у детей [Ягупова А.А. и др., 2013; Mannion M. et al., 2011; Laco J. et al., 2013].

1.2. Патогенез IgG4-связанной болезни

Предполагается, что в патогенезе IgG4-СБ главную роль играет IgG4, однако пусковой механизм повышения концентрации этого иммунноглобулина не установлен, а эффекторные клетки окончательно не идентифицированы..

С тех пор как H. Hamano с соавт. [2001] впервые выявили повышение концентрации сывороточного IgG4 у больных с аутоиммунным панкреатитом (АИП), было опубликовано большое количество работ с описанием поражений различных органов, при которых также отмечалось повышенная

концентрация IgG4 в сыворотке крови и морфологические изменения, сходные с воспалительно-склерозирующим поражением поджелудочной железы при АИП: плотный воспалительный инфильтрат из IgG4+ плазматических клеток, CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, выраженный фиброз, облитерирующий флебит и формирование воспалительных псевдоопухолей [Васильев В.И. и др.. 2013; Tabata T. et al., 2009; Matsui S. et al., 2013 Aoki S. et al., 2015; Mulholland G.B. et al. 2015]. У пациентов с АИП титр IgG4 значительно возрастает и превышает 13,5 мг/мл [Nirula A. et al., 2011; Ngwa T. et al., 2015].

Класс антител IgG является самым распространенным в циркулирующей крови и составляет до 75% всех циркулирующих антител. Широкая распространённость этого белка объясняет выраженное фоновое окрашивание при иммуногистохимическом выявлении различных его подклассов [Raess P.W. et al., 2015]. Из четырех подклассов IgG, самыми редкими являются IgG3 и IgG4, они составляют 7% и 4% от всего пула антител IgG соответственно. При этом концентрация IgG4 в сыворотке весьма вариабельна: его значения колеблются в пределах от 10 до 1400 микрограмм на миллилитр, иногда достигая уровня более 2000 мкг/мл [Nirula A. et al., 2011]. К основным особенностям IgG4-антител, по сравнению с другими подклассами IgG, относят отсутствие эффекта активации комплемента.

Несмотря на то, что хорошо известна взаимосвязь IgE-опосредованной аллергии с наличием антител IgG4, характеристики IgG4 все еще недостаточно изучены. IgG4 участвует в иммунном ответе посредством формирования «двойных» рекомбинантных антител in vivo за счет обмена Fab-фрагментами двух антител к разным антигенам. При этом происходит замена тяжелой цепи и прикрепленной легкой цепи (половина молекулы) на пару тяжелая-легкая цепь другой молекулы, что сопровождается появлением асимметричных антител с 2 различными антиген-связывающими точками [van der Neut Kolfschoten M. et al., 2007]. Это свойство, по имеющимся на

сегодняшний день данным, является уникальным [Nirula A. et al., 2011]. И хотя такие модифицированные антитела являются гетеробивалентными, они ведут себя как моновалентные антитела. Другим аспектом IgG4 является тот факт, что он мимикрирует действие IgG ревматоидного фактора путем взаимодействия с IgG, вероятно, через Fc-опосредованное связывание [Kawa S. et al., 2008]. Патогенное действие IgG4 может быть обусловлено несколькими механизмами. Так, при пемфигоиде именно обнаружение аутоантигенов в коже (десмоглеинов) IgG4 является причиной развития патологического процесса [Ishii K. et al., 1997]. Самые последние исследование структурных детерминант IgG4-Fc человека с использованием кристаллизации позволяют предполагать, что Fc-Fc фрагменты сходны с интактными молекулами IgG4 и могут служить причиной формирования агрегатов IgG4, которые способны вызывать патологические изменения даже в отсутствие антигена [Davies A.M. et al., 2014]. Другие исследования регуляции IgG4 показывают, что IgG4-СБ может быть результатом чрезмерной продукции противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10, которые запускают чрезмерный ответ IgG4-продуцирующих плазматических клеток [Zen Y. et al., 2007; Miyoshi H. et al., 2008; Koyabu M. et al., 2010; Kusuda T. et al., 2011]. При этом увеличение индуцибельных Treг клеток памяти в периферической крови положительно коррелирует с уровнем IgG4 в сыворотке крови [Miyoshi H. et al., 2008]. Было показано, что выраженная инфильтрация Treг усиливает выработку IL-10 в печени у пациентов с IgG4-склерозирующим холангитом [Koyabu M. et al., 2010]. Эти данные позволяют предполагать, что IgG4 не является ни патогенетическим, ни противовоспалительным фактором при IgG4-СБ. Для определения точной роли IgG4 при IgG4-СБ необходимо проведение дальнейших исследований.

Несмотря на то, что это заболевание характеризуется наличием IgG4-продуцирующих плазматических клеток, имеются данные, подтверждающие важную роль Т-клеток в развитии заболевания [Zen Y. et al., 2007]. Так, в периферической крови пациентов с АИП повышено число активированных

CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов. Имеются данные о том, что число CD4+ Т-лимфоцитов, продуцирующих γ-интерферон в периферической крови у пациентов с АИП намного выше, чем в группах сравнения и контроля, при этом число IL-4-продуцирующих CD4+ Т-лимфоцитов не увеличивается.

Хотя эффекторные клетки при АИП не идентифицированы, число активированных CD4 и CD8 Т-лимфоцитов с гаплотипом HLA-DR в периферической крови и в ткани поджелудочной железы пациентов с АИП значительно повышено. В 2001 году K. Okazaki с соавт. сообщили, что число CD4+ Т-клеток, продуцирующих интерферон-гамма в периферической крови и их уровень секреции намного выше у пациентов с АИП, чем в контроле, тогда как число интерлейкин (IL)- 4 продуцирующих CD4+ клеток у пациентов с АИП не вырастает [Okazaki K. et al., 2001]. Нативные Т-клетки дифференцирутся в один из четырех эффекторных Т-хелперов: Th1, Th2, Трег (регуляторные Т-клетки) и Th17. Известно, что Th1 клетки отвечают за взаимодействие с внутриклеточными организмами, а Th2 обеспечивают гуморальный ответ против внеклеточных патогенов. При иммунологически опосредованных заболеваниях часто доминирует один или более из этих подтипов Т-клеток: при болезни Крона преобладает Th1 тип. В отличие от этого, IgG4-СБ характеризуется Th2 ответом и повышением экспрессии цитокинов, ассоциированных с Th2: интерлейкин-4, интерлейкин-5, интерлейкин-10 и интерлейкин-13. Эти интерлейкины, особенно интерлейкин-5, ответственны за эозинофилию, сопровождающую данные состояния [Uchida K. et al., 2018].. Кроме того, M. Akiyama с соавт. [2018] в исследовании in vitro показали, что стимуляция мононуклеаров периферической крови, взятых от пациентов с развернутой стадией IgG4-СБ, путем введения в среду ИЛ-4 и ИЛ-21 сопровождается повышением выработки ими как IgG, так и IgG4. A.F. Karim с соавт. [2018] выявили повышенный уровень sIL-2R в сыворотке крови у пациентов с активной и нелеченной формой IgG4-СБ. Авторы также установили, что снижение уровня sIL-2R после лечения коррелирует с клиническим улучшением у

пациентов с IgG4-СБ, и поэтому может использоваться в качестве маркера ответа на терапию.

Другим характерным изменением при IgG4-СБ является активация регуляторных Т (Трег) клеток. Эти регуляторные Т-клетки являются источником TGF-beta, белка, стимулирующего фиброз. Механизм развития облитерирующего флебита остается неизвестным. Продукция IgG4 зависит от цитокинов Th 2 типа 2 (IL-5 и IL-13) [Aalberse R.C. et al., 2009], а регуляторные цитокины типа IL10 необходимы для классического включения и продукции IgG4 [Satoguina J.S. et al., 2005]. Известно, что продукция IgG4 стимулируется CD4+ Т-лимфоцитами (цитокинами Th2) и реализуется путем взаимодействия интерлейкина 4 с нативными В-лимфоцитами. Высказано предположение об участии в патогенезе АИП Th1 или Th2 аутоиммунных реакций [Okazaki K. et al., 2000; Zen Y. et al., 2007], однако преобладание Th2 и регуляторных иммунных реакций не исключает участия в ее патогенезе и аллергических механизмов [Ito S. et al., 2012]. Кроме этого, установлено, что концентрация IgG4 повышена у 5% клинически здоровых людей [Nirula A. et al., 2011].

Появляющиеся в литературе публикации об успешном применении в лечении IgG4-связанных поражений ритуксимаба, подтверждает роль В-клеточных линий в патогенезе этого заболевания [Almeqdadi M. et al., 2018; Uchida K. et al., 2018; Xiao X. et al., 2018]. Накапливающиеся данные указывают, что клетки В mouen способствовать развитию IgG4-СБ через множественные механизмы, которые включают производство IgG4 и аутореактивных антител, активация Т-клеток и поляризация, и иммунная регулировка путем производства секреторных цитокинов [Xiao X. et al., 2018].

Помимо IgG4-СБ, повышение IgG4 положительных клеток отмечается при аллергических заболеваниях, паразитарных инфекциях, а также у пациентов, получающих иммунотерапию. Однако, в последнее десятилетие установлены и другие заболевания, сопровождающиеся повышением уровня

IgG4, а также увеличением количества IgG4 положительных плазматических клеток, и эта когорта включается большое число злокачественных опухолей [Strehl J.D. et al., 2011; Ebbo M. et al., 2012], при этом установлены два неопровержимых факта: 1) в биопсиях от пациентов с IgG4-СБ, за редким исключением, выявляется большое количество IgG4 положительных плазматических клеток, 2) у лиц с IgG4-СБ высокий процент лимфоцитов, несущих IgG, являются IgG4 положительными [Della-Torre E. et al., 2015].

Лабораторные исследования при АИП выявляют повышенный уровень сывороточного глобулина, IgG, IgG4 и IgE; уровень лактатдегидрогеназы обычно не возрастает; часто определяется низкий титр аутоантител (антинуклеарные АТ, ревматоидный фактор). При этом, сам по себе высокий уровень IgG4 в плазме крови не является специфическим признаком АИП, поскольку отмечен при целом спектре заболеваний: первичном склерозирующем холангите, васкулите, ассоциированном с антинейтрофильными антителами, ревматоидном артрите, воспалительных заболеваниях кишки, риносинусите, болезни Розаи-Дорфман, плазмоцитоме кожи и аутоиммунном гастрите [Richter J.T. et al., 2010; Tenny S.O. et al., 2011; Yamamoto M. et al., 2012]. При этих заболеваниях, несмотря на повышение количества IgG4+ плазматических клеток, не обнаруживают других характерных признаков АИП, в том числе и характерных морфологических изменений. Таким образом, выявление одного только повышения числа IgG4+ плазматических клеток не является достаточным основанием для постановки диагноза АИП.

Недавно было показано наличие аномального врожденного иммунитета у некоторых пациентов с IgG4-СБ [Watanabe T. et al., 2012]. Активация NOD-2 и лиганда toll-like-рецептора (TLR) на моноцитах или базофилах пациентов с IgG4-связанным АИП усиливает IgG4 ответ через В-клеточный активирующий фактор (BAFF) и IL-13 [Watanabe T. et al., 2012; Watanabe T. et al., 2013]. При этом, в ткани поджелудочной железы при АИП 1 типа обнаруживается выраженная инфильтрация TLR-7 позитивными М2

макрофагами [Fukui Y. et al., 2015]. В эсперимантальной модели на животных показано, что активация TLR3 (polyinosinic:polycytidylic acid) или TLR4 (LPS) может индуцировать имунно-опосредованный холангит, панкреатит и сиаладенит, сходные с IgG4-СБ у человека [Yamashina M. et al., 2012]. Yanagawa M. с соавт. [2018] также показали, что стимуляция TLR2 и/или TLR4, которые экспрессируются базофилами в поджелудочной железе, активируют базофилы в периферической крови.

У пациентов в активной стадии АИП иногда обнаруживается угнетение системы комплимента (С3, С4) с повышением циркулирующих иммунных комплексов, а также повышение уровня IgG4 в сыворотке крови и подклассов IgG4 иммунных комплексов [Muraki T. et al., 2006]. Однако, более ранние исследования показали, что при в развитии АИП может иметь место классический путь активации комплимента посредством IgG1, в отличие от маннозо-связывающего лектинного или альтернативного путей через IgG4 [Muraki T. et al., 2006].

Редко у пациентов с IgG4-СБ определяются неспецифичексие антитела, такие как антинукларные. С точки зрения функции IgG4, остается неясным является ли IgG4-СБ аутоиммунным или аллергическим заболеванием. Несмотря на то, что специфические для данного заболевания мишени неизвестны, частое сочетанное поражение нескольких органов позволяет предполагать наличие общих антигенных мишений в пораженных органах, особенно в поджелудочной железе, что объясняет высокую распросстраненость АИП. Среди таких предполагаемых антигенов ранее уже были описаны лактоферрин [Okazaki K. et al., 2000; Uchida K. et al., 2000], карбоангидраза II [AparisiL., 2005] и IV типов [Nishimori I. et al., 2005] и ингибитор панкреатического секреторного трипсина (pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) [Asada M. et al., 2006], которые локализуются в поджелудочной железе, слюнных железах, желчных протоках, легких, почечных канальцах и других органах [TaniguchiT., 2003]. Иммунизация новорожденных мышей после тиреоидэктомии лактоферрином или

карбоангидразой II типа сопровождается развитием панкреатита, сиаладенита, холангита и интерстициальноно нефрита, сходных с таковыми при IgG4-СБ у человека [Uchida K. et al., 2002]. Кроме того, возможными антигенами, связанными с развитием IgG4-СБ являются альфа амилаза 2A [Endo T. et al., 2009], белок теплового шока 1 с массовой долей 10 kDa [Takizawa S. et al., 2009] и Helicobacter pylori [Маев И.В. и др., 2015; Kountouras J. et al., 2005; Frulloni L. et al., 2009]. Необходимо отметить, что отмечается чрезвычайно высокая ассоциация поражений поджелудочной железы и желчных протоков при IgG4-СБ [Ohara H. et al., 2012; Kawa S. et al., 2014]. У человека перипротоковые железы желчных протоков и железы панкреатического протока, связанные с протоками поджелудочной железы перемешаны с небольшим количеством экзокринных ацинусов поджелудочной железы [Nakanuma Y., 2010], при этом и желчные протоки являются источником стволовых клеток во время органогенеза поджелудочной железы у мышей [Wang Y. et al., 2013]. В связи с этим, Y. Nakanuma с соавт. предложили новую концепцию «заболеание желчных путей с аналогичным поражением поджелудочной железы», при которой мишенями при АИП 1 типа и IgG4-склерозирующем холангите могут быть перипротоковые железы вокруг желчных и панкреатических протоков [Nakanuma Y. et al., 2014].

По мере накопления данных об особенностях клинической и морфологической картины АИП было установлено, что это заболевание достаточно часто сопровождается внепанкреатическими проявлениями, такими как фиброз, плазмоцитарная инфильтрация, богатая IgG4-позитивными плазматическими клетками и облитерирующий флебит других органов. Морфологические изменения в пораженных органах и тканях в точности воспроизводили таковые, описанные в поджелудочной железе, однако с некоторыми органо- и тканеспецифическими различиями.

Кроме того, было выяснено, что такие считавшиеся самостоятельными заболевания, как болезнь Микулича, опухоль Кютнера, мультифокальный

фиброскле́роз и эозинофильный ангиоцентрический фиброз обладают сходными с АИП патоморфологическими изменениями и характеризуются высоким уровнем IgG4 в тканях и/или плазме крови, а также положительно отвечают на гормональную и иммуносупрессивную терапию [Yamamoto M. et al., 2005]. Эти факты позволили предположить системный характер описанного заболевания, а самыми весомыми аргументами в пользу этого стали наблюдения ассоциированных с аутоиммунным панкреатитом внепанкреатических очагов со сходными изменениями и инфильтратами IgG4+ плазматических клеток [Takuma K. et al., 2010; Detlefsen S., 2013]. Нередко они развиваются у пациентов без признаков поражения поджелудочной железы. Чаще других выявляется поражение слезных и слюнных желез, лимфатических узлов, легких, желчных протоков, забрюшинного пространства и почек [Cheuk W. et al., 2008; Fujimori N. et al., 2013; Furukawa S. et al., 2015]. К редким проявлениям болезни относят склерозирующий холецистит [Ильченко А.А. и др., 2009; Takahashi K. et al., 2015], аутоиммунный склерозирующий гепатит, IgG4-связанный простатит [Nishimori I. et al., 2007], фиброз щитовидной железы, симулирующий зоб Риделя, IgG4-связанный склерозирующий мастит [Schiffenbauer A.I. et al., 2012], IgG4-связанныйсклерозирующий пахименингит [Wallace Z.S. et al., 2013]; некоторые т.н. псевдолимфомы кожи (В-клеточную лимфоидную гиперплазию) и лимфоматоидный гранулематоз [Sato Y. et al., 2010], IgG4-связанную воспалительную аневризму брюшной аорты [Raparia K. et al., 2013]. Ниже подробно рассмотрим основные орагноспецифические проявления IgG4-СБ.

1.3. Органопатология IgG4 –связанной болезни

Аутоиммунный панкреатит (АИП)

АИП это особая форма хронического панкреатита, характеризующаяся наличием аутоиммунного воспалительного процесса и связанных с ним узловатых фиброзных изменений паренхимы поджелудочной железы, вызывающих нарушение функции этого органа [Щеголев А.И. и др., 2008;

Zamboni G. et al., 2004; Shimosegawa T. et al., 2009]. За прошедшие годы для обозначения этой патологии было предложено множество терминов. Некоторые из них интересны как с исторической, так и с практической точки зрения и до сих пор встречаются в научной литературе: неалкогольный протоково-деструктивный хронический панкреатит [Kawaguchi K. et al., 1991], лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит с холангитом [Ectors N. et al., 1997], хронический склерозирующий панкреатит [Sood S. et al., 1995], псевдоопухолевый панкреатит [Kodama T. et al., 2003] и хронический панкреатит с сужением протоков [Wakabayashi T. et al., 2006].

АИП – достаточно редкое заболевание, его истинная распространенность не известна. Kim K.P. с соавт. [2004] сообщают о том, что данное заболевание составляет 5-6% среди всех случаев хронического панкреатита. Согласно данным другого исследования, проведенного в США в 2003 году, 11% пациентов (27 из 254) с хроническим панкреатитом был поставлен диагноз АИП на основании данных гистологического исследования [Pearson R.K., 2003]. Клинические и биохимические аутоиммунные маркеры присутствуют у 40% пациентов с т.н. идиопатическим панкреатитом [Nahon Uzan K., 2005]. Возраст пациентов варьирует в широких пределах, однако большинство из них старше 50 лет. При этом средний возраст пациентов составляет 56 лет [Zamboni G. et al., 2004, Yadav D. et al., 2003]. По данным японских исследователей, средний возраст пациентов несколько выше – 68,5 лет [Kamisawa T. et al., 2003]. Крайне редко описываются случаи данного заболевания у людей моложе 30 лет. Среди больных незначительно преобладают лица мужского пола [Zamboni G. et al., 2004; Yadav D. et al., 2003; Weber S.M. et al., 2003].

Ещё в 1995 году K. Yoshida с соавт. определили 11 характерных для АИП признаков, такие как гипергаммаглобулинемия, аутоантитела, диффузное увеличение поджелудочной железы, неравномерное сужение главного панкреатического протока, стеноз желчного протока (механическая желтуха), лимфоплазмоцитарная инфильтрация с фиброзом, наличие других

аутоиммунных заболеваний, умеренно выраженные симптомы (боль в брюшной полости) или их отсутствие, отсутствие кальцинатов или кист в поджелудочной железе и хороший ответ на кортикостероидную терапию [Yoshida K et al., 1995].

Данные большей части современных исследований свидетельствуют об аутоиммунной природе АИП [Егоров В.И. и др., 2008; AparisiL., 2005; DavidsonT.S., 2005; Vasile D. et al., 2013]. Как и другие аутоиммунные заболевания, АИП часто сочетается с ревматоидным артритом, синдромом Sjögren и воспалительными заболеваниями толстой кишки. При АИП часто обнаруживаются разнообразные аутоантитела, такие как антитела против карбогидразы II и ядерного антигена, высокая концентрация IgG4в плазме крови, олигоклональный тип перестройки гена Т-клеточного рецептора гамма. Кроме того, заболевание хорошо отвечает на терапию кортикостероидами. S. Kawa с соавт. [2002] выявили связь АИП с гаплотипом DRB1*0405-DQB1*0401 HLA в японской популяции. Признаки иммунологических дефектов, такие как гипергаммаглобулинемия, высокие уровни плазменного IgG4 и наличие антител к карбоангидразе II типа и лактоферрину – важные маркеры этого заболевания. Однако, в настоящее время очень немногое известно о его патогенезе. Так, неясным остается вопрос, каким образом аутоиммунный процесс запускается в поджелудочной железе и почему он обычно имеет фокальный, а не диффузный характер, как при многих других аутоиммунных заболеваниях.

Диагностические критерии АИП разработаны Japan Pancreatic Society [Kamisawa T. et al. 2010] и включают:

1) диффузное или локальное увеличение ПЖ по данным КТ; диффузное или сегментарное неравномерное сужение главного панкреатического протока;

2) повышение уровня сывороточного IgG и/или IgG4, наличие аутоантител;

3) гистологические изменения: фиброз и лимфо-плазмоклеточная инфильтрация;

4) связь с другими (внепанкреатическими) аутоиммунными заболеваниями и положительный ответ на терапию кортикостероидами.

Кроме того, авторы подчеркивают, что важную, если не определяющую, роль в диагностике АИП играют патогистологические изменения ткани железы.

В патологический процесс при АИП может вовлекаться вся паренхима железы, однако чаще поражается только ее головка [Yoshida K. et al., 1995; Saito T. et al., 2002; OkazakiK. et al., 2001; Kamisawa T. et al., 2003]. При макроскопическом исследовании железа увеличена за счет объемного образования без четких границ не видимого невооруженным взглядом, однако хорошо пальпируемого. Несмотря на опухолеподобный характер АИП, узлы или четко очерченные массы в ткани поджелудочной железы при макроскопическом исследовании отсутствуют. На поперечных срезах в ткани железы определяется фиброз паренхимы с частичным сохранением дольковой структуры органа [KawaguchiK. et al., 1991]. Резекция поджелудочной железы при АИП может быть затруднена из-за выраженной перипанкреатической воспалительной реакции и фиброза [Hardacre J.M., 2003].

Важнейшими и наиболее типичными гистологическими изменениями при АИП являются плотные лимфо-плазмоклеточные инфильтраты в паренхиме железы с наличием зон фиброза, а также отсутствие изменений, характерных для хронического алкогольного панкреатита. Воспалительные инфильтраты, расположенные вокруг как мелких, так и крупных внутридольковых протоков являются одним из ключевых диагностических признаков АИП [Zamboni G. et al., 2004; Kawaguchi K. et al., 1991; Ectors N. et al., 1997]. Несмотря на наличие инфильтрации слизистой оболочки протоков лимфоцитами, отсутствуют признаки выраженного повреждения эпителия. Перипротоковые инфильтраты представлены преимущественно

лимфоцитами, часто формирующими фолликулы с центрами размножения. Также для АИП характерно наличие плотных плазмоклеточных инфильтратов с примесью единичных эозинофильных лейкоцитов. Картина повреждения протоков железы сходна с поражением желчных протоков при первичном билиарном циррозе. Наличие типичных инфильтратов часто позволяет установить окончательный диагноз уже при проведении толстоигольной биопсии железы. Воспалительные инфильтраты с наличием фибробластов и/или миофибробластов часто сливаются между собой с вовлечением в патологический процесс перипанкреатических мягких тканей [Zamboni G. et al., 2004; Uehara T. et al., 2014].

Популяция лимфоцитов преимущественно представлена Т-клетками, однако практически во всех случаях среди них обнаруживаются и В-клетки. Большинство лимфоцитов являются CD4-позитивными (55%), тем не менее некоторые авторы указывают, что преобладающей популяцией являются CD8-позитивные Т-лимфоциты [Uchida K. et al., 2000; Hirano K. et al., 2003; Ectors N. et al., 1997]. Установлено, что цитокины, продуцируемые Т-лимфоцитами, вызывают аномальную аберрантную экспрессию молекул HLAII класса клетками протокового эпителия [Tanaka S. et al., 2000; Ohana M. et al., 1998].

Внутрипротоковая нейтрофильная инфильтрация встречается не во всех случаях АИП, однако ее наличие часто сочетается с язвенным колитом у данного пациента или развитием указанного состояния в будущем [Zamboni G. et al., 2004]. Перипротоковая и внутрипротоковая воспалительная инфильтрация нередко сочетается с внутридольковыми воспалительными инфильтратами. В таких случаях отмечается значительное снижение числа ацинусов в дольке, что является следствием как обструкции протоков, так и первичного поражения долек. В редких случаях в патологический процесс вовлекаются только дольки железы с минимальным поражением протоков и незначительными перипротоковыми инфильтратами. В связи с этим, некоторые авторы выделяют преимущественно протоковые и дольковые

формы АИП (т.н. «протоковоцентрический» и «дольковоцентрический» АИП) [Deshpande V., et al., 2006; Detlefsen S. et al., 2009]. Группа пациентов протоковоцентрического АИП представлена преимущественно мужчинами с обструктивной желтухой и частыми сопутствующими воспалительными заболевания толстой кишки. В 80% наблюдений протоковоцентрического АИП в просвете протоков поджелудочной железы определяются нейтрофилы, тогда как при дольковоцентрическом типе сходная инфильтрация нейтрофилами обнаруживается лишь в небольшом (до 5-7%) числе наблюдений. Наконец, при иммуногистохимическом исследовании дольковоцентрический тип характеризуется значимо большим числом IgG4-положительных плазматических клеток в воспалительном инфильтрате.

Перифлебит и облитерирующий флебит практически всегда сопровождают АИП и являются его важным диагностическим признаком [Zamboni G. et al., 2004; Yadav D. et al., 2003; Weber S.M. et al., 2003]. Необходимо отметить, что вовлеченные в патологический процесс панкреатические вены нередко полностью облитерированы, в связи с чем сливаются с окружающими тканями. В таких случаях обнаружить их можно по сопровождающей вены артерии. Явления артериита отмечаются редко. Периневральное воспаление, описываемое некоторыми авторами, не является специфичным.

Эпителиоидноклеточные гранулемы, ассоциированные с АИП, встречаются достаточно редко [Deshpande V. et al., 2005; Kawaguchi K. et al., 1991; Zen Y. et al., 2004] и располагаются преимущественно вокруг протоков. Отсутствие вовлечения в процесс лимфатических узлов и перипротоковое расположение таких гранулем позволяют исключить саркоидоз ПЖ и другие гранулематозные болезни, например, микобактериальную инфекцию [Caldwell J.H. et al., 1978; Brugge W.R. et al., 2004].

Еще одним важным морфологическим критерием диагностики АИП является отсутствие характерных для хронического алкогольного панкреатита патологических изменений, таких как расширение протоков с

наличием мукоидных пробок, псевдокист и участков жирового некроза, а также кальцинатов [Yadav D. et al., 2003; Kawaguchi K. et al., 1991; Ectors N. et al., 1997]. Тем не менее, абсолютных критериев, позволяющих дифференцировать хронический алкогольный панкреатит и АИП, в настоящее время не существует [NishimuraT. et al., 2004, Takayama M. et al., 2004; Ghassem-Zadeh S. et al., 2017].

В последнее время установлено, что АИП является клинически неоднородным заболеванием. Так, у 47% пациентов с одним из клинических вариантов болезни возникают ее рецидивы после лечения, тогда как при втором варианте болезни рецидивы отсутствуют. Этот и другие факты позволили выделить 2 основных клинических типа АИП [Zhang L. et al., 2011]. Характерным признаком АИП 1 типа являются изменения междольковой стромы, самые заметные из которых - наличие клеточной стромальной реакции, представленной лимфоцитами, плазматическими клетками и реактивными фибробластами/миофибробластами. Строма часто характеризуется «вихреобразным»/муаровым типом роста. В зонах воспаления и фиброза часто определяются облитерированные вены. Облитерирующий флебит почти исключительно наблюдается при АИП 1 типа и хорошо выявляется при исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, располагаясь рядом с артериями. В части наблюдений также имеются признаки артериита. Кроме того, в инфильтрате часто определяются рассеянные эозинофилы. Напротив, при АИП 2 типа междольковая строма относительно малоклеточная с одиночными лимфоцитами и плазматическими клетками. В большинстве наблюдений АИП 2 типа определяется резко выраженное перипротоковое воспаление. Среднее число протоков с признаками перипротокового воспаления при АИП 1 типа значимо меньше, чем при АИП 2 типа [Zhang L. et al., 2011].

Типичным признаком АИП 2 типа является наличие явных признаков повреждения протоков. Хотя в небольшом числе наблюдений АИП 1 типа также имеются признаки повреждения протоков, этот признак достаточно

специфичен для АИП 2 типа. При АИП 2 типа значительно чаще присутствуют признаки повреждения эпителия протоков клетками воспаления в виде язвенных дефектов эпителиальной выстилки и многочисленных внутриэпителиальных абсцессов. Такие абсцессы обычно хорошо различимы. Язвы расположены преимущественно в протоках крупного калибра, выстилка которых замещается грануляционной тканью с многочисленными нейтрофилами. В некоторых наблюдениях нейтрофильные инфильтраты затрагивают не только протоки, но и дольки поджелудочной железы. Относительно редко обнаруживаются перипротоковые эпителиоидноклеточные гранулемы [Notohara K. et al., 2015].

Диагностические критерии АИП 1 типа включают наличие плотного лимфо-плазмоцитарного инфильтрата с многочисленными IgG4-положительными клетками, фиброза, часто с характерным ихреобразным («муаровым») рисунком, облитерирующего флебита. Напротив, в большинстве наблюдений АИП 2 типа указанные изменения отсутствуют.

Значимым является тот факт, что воспроизводимость дифференциального диагноза между АИП 1 и 2 типов даже среди патологов, специализирующихся в области заболеваний поджелудочной железы, является умеренной. Одна из причин этого – отсутствие понимания того факта, что АИП является морфологически гетерогенным заболеванием.

На практике мужчины пожилого возраста с симптомами обструктивной желтухи и отсутствием болевого синдрома в животе, скорее всего, страдают АИП 1 типа. Типичными пациентами с АИП 2 типа являются женщины среднего возраста с болями в животе [Kamisawa T. et al., 2011; Wu L. et al., 2013]. Повреждение протоков при АИП 2 типа приводит к атрофии поджелудочной железы с преимущественным поражением хвоста, что лежит в основе рентгенологического признака «отсутствия хвоста» (имеется у 40% пациентов с АИП 2 типа). Напротив, диффузно воспаленная отечная строма поджелудочной железы при АИП 1 типа не приводит к появлению

указанного рентгенологического признака. Для определения его значимости необходимы дальнейшие исследования с увеличенными выборками

Разделение АИП на подтипы имеет не только академическое значение, но может быть использовано для прогнозирования риска развития и типа рецидива заболевания. АИП 1 типа всегда сопровождается системными проявлениями, при этом часто присутствует одно или более внепанкреатическое поражение. Самыми частыми внепанкреатическими поражениями являются склерозирующий холангит и лимфаденопатия– типичные проявления системного поражения при АИП. Другие внепанкреатические локализации системного поражения при АИП включают желудок, почки и слюнные железы. Увеличение числа IgG4-положительных плазматических клеток в околоподжелудочных лимфатических узлах и слизистой оболочке желудка при АИП 1 типа также подтверждает гипотезу о необходимости разделения АИП на подтипы. Рецидивы АИП 2 типа ограничены только поджелудочной железой, при этом иногда отмечаются многократные эпизоды острого панкреатита. Внепанкреатические проявления при АИП 2 типа отсутствуют, однако отмечено, что АИП 2 типа, также как и первичный склерозирующий холангит часто сочетается с язвенным колитом [Notohara K. et al., 2015; Okazaki K. et al., 2015].

Склерозирующий холангит

IgG4-связанный склерозирующий холангит часто сочетается с IgG4-связанным АИП и изредка с другими аутоиммунными заболеваниями, относящимся к группе IgG4-связанной болезни. При IgG4-связанном холангите возникает стеноз дистального сегмента общего желчного протока, приводящий к механической желтухе. Дифференциальный диагноз при этом проводят, прежде всего, с первичным склерозирующим холангитом, который развивается в более молодом возрасте (средний возраст 30-40 лет), часто сочетается с неспецифическим язвенным колитом, поражает внутрипеченочные желчные протоки и не отвечает на лечение кортикостероидами [Буверов А.О. и др., 2015; Hubers L.M. et al., 2015].

Гистологические изменения при IgG4-связанном склерозирующем холангите типичны и представлены трансмуральным фиброзом и выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией стенки желчного протока с распространением этих изменений на перипортальные отделы печени, а также облитерирующим флебитом. Воспаление более выражено в наружных отделах стенки протока, эпителий обычно интактен, тогда как при первичном склерозирующем холангите часто наблюдаются эрозии слизистой желчного протока. У пациентов с IgG4-связанным склерозирующим холангитом часто наблюдается повышение уровня сывороточного IgG4, кроме того, они прекрасно отвечают на стероидную терапию [Kamisawa T. et al., 2009; Nakazawa T. et al., 2011].

Поражение слюнных желез

IgG4-связанный склерозирующий сиалоаденит выявляется в 14-39% наблюдений IgG4-связанной болезни [Бородулина И.В. и др., 2016; Geyer J.T. et al., 2011; Puxeddu I. et al., 2018]. Заболевание проявляется как одностороннее увеличение и уплотнение подчелюстной слюнной железы, которое трудно отличить от истинной опухоли (опухоль Kuttner'a), или как двустороннее безболезненное симметричное уплотнение околоушных и подчелюстных слюнных, а также слезных желез, (болезнь Микулича). Уплотнение слюнной железы определяется у 24% пациентов с IgG4-связанной болезнью и часто сочетается с увеличением лимфатических узлов шеи и средостения. Эти изменения обычно проходят после лечения кортикостероидами. При патогистологическом исследовании в ткани слюнной железы определяется выраженный фиброз с атрофией ацинусов, а также инфильтрация IgG4+ плазматическими клетками. Кроме того, у пациентов часто повышен уровень сывороточного IgG4 [Furukawa S. et al., 2015].

Поражение орбиты и придаточного аппарата глаза

Поражение орбиты и придаточного аппарата глаза является относительно распространенным проявлением IgG4-связанной болезни, которое в зависимости от выбранных исследователями критериев составляетот 4 до 34% всех случаев IgG4-СБ [Hamano H. et al., 2006; Wallace Z.S. et al., 2014; Wu A., 2015]. Самым частым признаком поражения тканей орбиты является отек, выявляемый рентгенологическими методами, при этом при последующем гистологическом исследовании, частота вовлечения придатков глаза составляет всего 20-22% [Wallace Z.S. et al., 2014].

При гистологическом исследовании тканей орбиты ряд авторов предлагает корректировать существующие универсальные критерии. Относительная распространенность данного проявления IgG4-СБ настолько значительна, что критерии уже подвергались пересмотру [Goto H. et al., 2015]. Основными отличиями являются редкость таких гистологических признаков, как вихреобразный фиброз и облитерирующий флебит, которые присутствуют лишь в каждом десятом наблюдении [Wu A., 2015]. Также трудно выяснить, является ли процесс первичным или представляет собой исход предшествовавшего воспаления [Cheuk W. et al., 2007; Andrew N. et al., 2014], поэтому часто встречается фиброз без муаровых структур. Относительная редкость облитерирующего флебита при поражении орбиты привела к тому, что данный диагностический критерий был исключен в 2014 для IgG4-связанных поражений орбиты. [Wu A., 2015]. Следует отметить, что в большинстве случаев (68%) вовлечение в процесс является билатеральным, а ухудшение зрения, болевой синдром и ограничение подвижности глаза уступают опухолеподобному росту: не более 40% в первом случае и 80-100% во втором [Kubota T. et al., 2013;Andrew N. et al., 2014].

Поражение легких

Данные о патологии легких при IgG4-связанной болезни получены на основании сопоставлений результатов лучевого исследования и патоморфологических изменений в резецированной легочной ткани.

Выделены следующие клинико-морфологические типы IgG4-связанной болезни с поражением легких [Inoue D. et al., 2009]:

1) солидный узловой тип (воспалительная псевдоопухоль легкого);
2) мелкие округлые образования типа «матовых стекол»;
3) интерстициальный тип поражения и формирование сотового легкого;
4) бронхо-сосудистый тип с утолщением бронхов, сосудов и междолевой плевры преимущественно в прикорневых отделах.

Гистологические изменения при лёгочной манифестации IgG4-связанной болезни включают фиброзно-воспалительные объемные поражения, воспалительную миофибробластическую опухоль (вариант с большим количеством IgG4+ плазматических клеток) и воспалительную псевдоопухоль типа плазмоклеточной гранулемы [Zen Y. et al., 2005; Han G.J. et al., 2017]. В 8-13% наблюдений развивается интерстициальная пневмония [Tanaka K. et al., 2012; Wang J. et al., 2015], напоминающая идиопатическую неспецифическую интерстициальную пневмонию, а также возникают диссеминированные очаговые поражения, ранее считавшиеся проявлением лимфоматоидного гранулематоза легкой степени. В биоптатах лёгочной ткани обычно присутствует выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью многочисленных плазматических клеток, увеличение числа IgG4+ плазматических клеток с возрастанием индекса IgG4+ПК/IgG+ПК до 10-72%, фиброз различной степени, эндоваскулиты с поражением как артерий, так и вен[Hirano K. et al., 2006; Takato H. et al., 2008]. В отличие от других органов, в ткани легкого часто присутствуют мелкие скопления нейтрофилов в просвете бронхов и альвеол, что в целом не характерно для IgG4-связанной болезни**.**

Лимфаденопатия

IgG4-связанная склерозирующая лимфаденопатияявляется одним из самых частых проявлений IgG4-связаннойболезни и характеризуется плазматизацией и склерозом лимфатических узлов. Выделяют следующие

гистологические варианты лимфаденопатии при IgG4-связанной болезни [Sato Y. et al., 2009; Sato Y. et al., 2010; Chen Y.R.et al., 2018]:

1) фолликулярная гиперплазия;
2) изменения типа ангиофолликулярной гиперплазии (болезни Кастлемана), особенно в ее плазмоклеточном варианте;
3) интерфолликулярная пролиферация плазматических клеток и иммунобластов;
4) интерфолликулярный склероз.

Кроме типичного поражения лимфоидной ткани, описаны единичные наблюдения злокачественной лимфомы, предположительно развившейся на фоне IgG4–связанной лимфаденопатии [Cheuk W., Yuen H.K., Chu S.Y. et al., 2008] и IgG4–связанного хронического склерозирующего дакриоаденита [Cheuk W., Yuen H.K., Chan A.C. et al., 2008, Chen Y.R.et al., 2018].

Забрюшинный фиброз

Идиопатический IgG4-связанный забрюшинный фиброз не имеет специфических клинических проявлений, и жалобы пациента обычно сводятся к слабости, утомляемости, лихорадке и потере веса. Основное проявление данного поражения – плотное опухолевидное образование, окружающее брюшную аорту и сдавливающее мочеточники. Забрюшинный фиброз развивается у 8% пациентов с IgG4-связанным АИП и поддаётся стероидной терапии [Kamisawa T. et al., 2006]. Схожие изменения описаны при идиопатическом медиастинальном фиброзе и фиброзе мягких тканей шеи, в части наблюдений которых имеются морфологические признаки IgG4-связанной болезни в виде лимфо-плазмоцитарных инфильтратов и облитерирующего флебита [Zen Y. et al., 2006; Rossi G.M. et al., 2017].

Поражение почек

Поражение почек, проявляющееся тубуло-интерстициальным нефритом с типичными для IgG4–связанного заболевания морфологическими признаками, встречается в 30-35% наблюдений IgG4-связанной болезни [Saeki T. et al., 2007], нередко оно протекает с высоким уровнем

сывороточного IgG4 и без поражения поджелудочной железы. Поражение почек бывает множественным в виде локализованных очагов, симулирует метастатическое поражение органа. Аналогичные множественные очаги могут встречаться в печени, поджелудочной железе, глазнице, легком и гипофизе [Kanno A. et al., 2005; Nishino T. et al., 2013]. По этой причине некоторые авторы акцентируют внимание на термине «IgG4-связанные воспалительные псевдоопухоли», подчеркивая способность данного процесса к мимикрии [Tsuboi H. et al., 2008].

Поражение других органов

В числе редко описываемых локализаций относятся поражение сосудов [Kasashima S. et al., 2010; Raparia K. et al., 2013], гипофиза [Hsing M.T. et al., 2013], стенки желудка [Kawano H. et al., 2016] и кишки [Narula N. et al., 2010], молочной железы [Chougule A. et al., 2015], уретры [Kim S.A. et al., 2011, Zhong W. et al., 2018], мозговых оболочек [Chan S.K. et al., 2009; Boban J. et al., 2018] и других органов [Chang J. et al., 2018]. Эти данные, во-первых, свидетельствуют о том, что IgG4-СБ болезнь может проявляться в любых органах, имеющих соединительную ткань. Во-вторых, «редкие» локализации имеют общие черты, которые сводятся не только к общности морфологических проявлений и мимикрии опухолевых процессов. Следует отметить, что любая из локализаций, оцениваемая в настоящее время как редкая, по мере накопления опыта и знаний области этой патологии может перейти в категорию типичных.

1.4. Морфологические критерии диагностики IgG4-СБ

По мере накопления данных о системном характере поражения при IgG4-СБ, а также в результате детального описания морфологических изменений при этом заболевании в различных органах и тканях большинством исследователей было постулировано, что гистологическое исследование играет ключевую роль в постановке диагноза IgG4-СБ. Именно поэтому для оценки патоморфологических изменений и, прежде всего, для

унификации подхода к диагностике IgG4-СБ, а также для повышения воспроизводимости этого диагноза среди патологов разных стран в 2012 году в Бостоне был разработан и утвержден Консенсус, предложивший использовать термин «предположительные гистологические признаки» при постановке диагноза IgG4-СБ [Deshpande V. et al., 2012]. Хотя ни один из этих признаков сам по себе не является специфичным, их обнаружение в комплексе с высоким уровнем IgG4+ плазматических клеток в ткани позволяет обосновать диагноз даже в отсутствие повышенной концентрации IgG4 в плазме [Sah R.P. et al., 2011].

Предложено три «больших» гистологических критерия IgG4-СБ [Geyer J.T. et al., 2010; Zen Y. et al., 2010; Deshpande V. et al., 2011]:

- выраженная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация;
- фиброз, который хотя бы частично имеет вихреобразный, (муаровый, «сториформный») рисунок (прим.: «сториформный» - напоминающий по структуре спицы колеса – веретеновидные клетки с удлинёнными ядрами расходятся из одной точки наподобие лучей);
- облитерирующий флебит.

Другие признаки, которые могут встретиться при IgG4-СБ, включают:

- флебит без облитерации просвета сосуда;
- повышенное число эозинофилов в ткани.

Последние два признака являются дополнительными по отношению к «большим» гистологическим критериям, однако не являются ни чувствительными, ни специфичными.

Постановка диагноза IgG4-СБ возможна при обнаружении как минимум двух больших гистологических критериев. В абсолютном большинстве наблюдений это выраженная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация и фиброз. Исключение составляют наблюдения с поражением лимфатических узлов [Cheuk W. et al., 2008], легкого [Zen Y. et al., 2009], слюнных и слезных желез [Cheuk W. et al., 2007], при которых фиброз, равно

как и облитерирующий флебит, могут быть выражены слабо или вообще отсутствовать.

Воспалительный инфильтрат представлен в основном малыми лимфоцитами, диффузно инфильтрирующими патологический очаг, и плазмоцитами, которые могут составлять значительную долю инфильтрата. В некоторых случаях возможно формирование фолликулов с центрами размножения. Лимфоциты в инфильтратах представлены в основном Т-клетками с примесью В-клеток, встречаются также эозинофильные лейкоциты, которые в редких наблюдениях могут даже преобладать, также могут определяться единичные макрофаги.

Фиброз является частым исходом воспалительного процесса, однако при типичной IgG4-СБ он должен, хотя бы частично, содержать муаровые структуры, состоящие из пучков коллагеновых волокон и веретеновидных клеток фибробластической либо миофибробластической природы. Необходимо учитывать, что в биоптатах малого объема типичную картину фиброза с муаровыми структурами можно не обнаружить.

Еще одним большим диагностическим критерием является флебит с облитерацией вен, которая обусловлена, прежде всего, выраженной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией сосудистой стенки. Необходимо отметить, что облитерированные сосуды без воспалительной инфильтрации их стенки не являются признаком IgG4-СБ. Формирование эпителиоидно-клеточных гранулем и выраженная инфильтрация ткани нейтрофилами являются признаками, которые позволяют исключить IgG4-СБ [Zen Y. et al., 2010].

1.5. Количественная оценка IgG4-плазматических клеток в инфильтрате

Высокое содержание IgG4+ плазматических клеток в ткани является важным диагностическим критерием, который должен рассматриваться в комплексе с другими изменениями и не является специфичным, поскольку сам по себе встречается и при других заболеваниях, например: при

ревматоидном артрите и болезни Кастлемана [Sato Y. et al., 2010]. В связи с этим встает вопрос, каким образом проводить оценку диагностической значимости количества этих клеток. Ряд исследователей установили, что диагностическое значение имеет содержание в воспалительном инфильтрате более 50 IgG4+ плазматических клеток на одно поле зрения при увеличении микроскопа х400 [Zhang L. et al., 2007; Dhall D. et al., 2010]. В то же время, выраженность лимфо-плазмоцитарной инфильтрации в различных органах может значительно варьировать. Поэтому другими исследователями предлагается подсчитывать соотношение IgG4+/IgG+ плазматических клеток, которое, по их мнению, является более объективным критерием [Sato Y. et al., 2009; Cheuk W. et al., 2010; Sato Y.et al., 2010; Zen Y. et al., 2010]. Доля IgG4+ плазматических клеток в инфильтрате при IgG4-связанной болезни, согласно этой концепции, должна составлять более 40%, при этом нужно отметить, что в большинстве наблюдений она была существенно выше [Sato Y. et al., 2009; Cheuk W. et al., 2010]. Консенсус предлагает производить подсчет IgG4+ плазматических клеток при увеличении микроскопа х400 в трех полях зрения с наибольшей концентрацией IgG4+ плазматических клеток, а также учитывать различную степень инфильтрации ткани IgG4+ плазмоцитами в разных органах (табл.1) [Deshpande V. et al., 2012].

При формулировке патологоанатомических заключений и клинического диагноза Консенсус предлагает использовать следующие категории [Deshpande V. et al., 2012]:

- Гистологические признаки, характерные для IgG4-связанной болезни. Должно быть обнаружено хотя бы два из трех перечисленных выше больших критериев. Также должно быть увеличено число IgG4+ плазматических клеток в ткани. Большинство наблюдений, отвечающих данным критериям, имеют типичную клиническую картину и серологические отклонения. Исключением являются слезные железы, в которых фиброзные изменения и облитерирующий флебит могут отсутствовать.

- Вероятностные гистологические признаки IgG4-связанной болезни. К данной категории относят те наблюдения, при которых присутствует только 1 большой критерий или иммуногистохимическим методом не выявлено достаточное количество IgG4+ плазматических клеток. В таких наблюдениях диагноз ставится с учетом клинической картины, изменений, выявленных при лучевых методах исследовании и серологических данных.
- Гистологические признаки, недостаточные для постановки диагноза IgG4-СБ. К ним относят признаки, не вошедшие в вышеперечисленные категории. В наблюдениях, отнесенных к данной категории, диагноз IgG4-СБ не обязательно исключается. Возможные причины этого – ошибки взятия материала для исследования, изменения, вызанные предшествующим лечением и прогрессия заболевания в фибротическую стадию.

Минимальными критериями для отнесения вновь обнаруженного поражения к IgG4-связанной болезни являются: (1) типичные гистологические признаки в сочетании с повышением числа IgG4+ плазмтических клеток и повышением соотношения IgG4/IgG, (2) высокая концентрация IgG4 в сыворотке крови, (3) хороший ответ на лечение кортикостероидами и (4) данные о поражении других органов при IgG4-СБ. Типичные гистологические признаки очень важны, однако одних их недостаточно для того, чтобы отнести новое поражение к IgG4-СБ.

1.6. Связь IgG4-СБ с новообразованиями

Несмотря на то, что связь между повышенным уровнем IgG4 в сыворотке крови и опухолями впервые была обнаружена задолго до появления концепции аутоиммунного панкреатита и IgG4-связанной болезни, лишь единичные исследования посвящены изучению этой проблемы. M. Daveau с соавт. в 1977 году опубликовали результаты наблюдения 180

Таблица 1. Количество IgG4-клеток* в воспалительных инфильтратах, рекомендуемое для диагностики IgG4-связанной болезни (по Deshpande V. et al., 2012)

Ткань или орган**	Два и более больших гистологических критерия	Один большой гистологический критерий
Менингеальная оболочка	>10	>10
Слезные железы	>100†	>100†
Слюнные железы	>100†	>100
Лимфатический узел	>100	>50
Легкое (о)	>50†	>50
Легкое (б)	>20	>20
Плевра	>50†	>50
Поджелудочная железа (о)	>50†	>50
Поджелудочная железа (б)	>10†	>10
Желчные протоки (о)	>50†	>50
Желчные протоки (б)	>10	>10
Печень (о)	>50†	>50
Печень (б)	>10	>10
Почка (о)	>30†	>30
Почка (б)	>10†	>10
Аорта	>50†	>50
Ретроперитонеальное пространство	>30†	>30
Кожа	>200	>200

Примечание:

† отмечена категория высоковероятных признаков, остальные относятся к группе вероятностных

* обязательным условием является соотношение IgG4+/IgG+ >40%

** (о) – операционный материал, (б) – биопсийный материал

пациентов с меланомой [Daveau M. et al., 1977]. Изучая изменения уровня сывороточных иммуноглобулинов, авторы обнаружили, что концентрация IgG4 повышается параллельно увеличению стадии заболевания. При этом авторы лишь описывают обнаруженные изменения, но воздерживаются от построения причинно-следственных связей. Позже, D.A. Litvak с соавт. и P. Karagiannis с соавт. [Litvak D.A. et al., 2004; Karagiannis P. et al., 2013] детально исследовали молекулярные механизмы взаимодействия меланомы с иммунной системой и попытались установить роль IgG4 в развитии и прогрессировании опухоли. На основании полученных данных авторы пришли к заключению, что клетки опухоли запускают синтез IgG4, опосредованный интерлейкином 10, с целью блокировки цитотоксического эффекта лимфоцитов в отношении клеток меланомы. Таким образом, повышение содержания IgG4 в ткани, прилежащей к опухоли авторы расценивают как опухолевый защитный механизм. F. Tasli с соавт., исследуя папиллярный рак щитовидной железы, развившийся на фоне тиреоидита Хашимота обнаружили, что увеличение количества IgG4-ПК в ткани щитовидной железы ассоциируется с такими более плохими прогностическим факторами, как мультифокальность и экстракапсулярное распространение опухоли [Tasli F. et al., 2014]

Позже были опубликованы результаты исследований сочетанных наблюдений АИП и злокачественных опухолей [Raina A. et al., 2008; Migita K. et al., 2012], в том числе с лимфомами [Sato Y. et al., 2008; Takahashi N. et al., 2009; Cheuk W. et al., 2010]. Отмечена связь IgG4-СБ орбиты и слезных желез с развитием лимфомы маргинальной зоны, однако, возможно, такие лимфомы имеют иные патогенетические механизмы, чем лимфомы маргинальной зоны вне связи с IgG4-СБ [Ohno K. et al., 2015].

Данные о риске развития рака у пациентов с аутоиммунным панкреатитом противоречивы. Большинство авторов сходятся во мнении, что риск развития новообразований у пациентов с АИП выше, чем в популяции в целом. Были описаны наблюдения, в которых после хирургического лечения

опухоли прекращались рецидивы АИП [Shiokawa M. et al., 2013]. Однако, более поздние исследования [Hart P.A. et al., 2014; Hirano K. et al., 2014] показывают, что риск развития рака в когорте пациентов с АИП, как до установления диагноза АИП так и после его верификации и в дальнейшем наблюдении не превышает таковой в популяции. Несмотря на ограниченность данных, уже сейчас можно предположить, что в ряде наблюдений АИП напрямую связан с опухолью или является, по крайней мере, паранеопластическим процессом.

Поскольку при дифференциальной диагностике между АИП и раком поджелудочной железы рекомендуется использовать сывороточный уровень IgG4, некоторые авторы исследовали уровень сывороточного IgG4 у пациентов с опухолями панкреато-билиарно-дуоденальной зоны без признаков АИП. Во всех таких исследованиях доля пациентов с повышенным содержанием IgG4 в сыворотке крови не превышала 10% [Raina A. et al., 2008]. В других исследованиях была показана выраженная инфильтрация ткани поджелудочной железы вокруг опухоли IgG4+ плазматическими клетками в отсутствии признаков АИП и повышенного сывороточного IgG4 [Harada K. et al., 2012; Yoneda M. et al., 2013]. Эти данные представляют особый интерес, поскольку перекликаются с результатами исследований уровня IgG4 при меланомах, представленными выше.

Приведенные данные позволяют сделать вывод о том, что связь IgG4 с опухолями, необходимо оценивать с двух позиций. Во-первых, инфильтрация прилежащих к опухоли тканей IgG4+ плазматическими клетками и незначительнее повышение сывороточной концентрации IgG4, вероятнее всего, являются результатом опухолевого роста и прогрессии. Во-вторых, высокий уровень сывороточного IgG4 даже при отсутствии признаков АИП не исключает наличия других проявлений IgG-связанной болезни, при которых, также как и при АИП возрастает риск развития злокачественных опухолей [Bernatsky S. et al., 2006; Hemminki K. et al., 2012].

К сожалению, небольшое чисто клинических наблюдений, а также отсутствие работ, обобщающих их результаты, ограничивают наши попытки раскрыть молекулярные механизмы взаимодействия связи между IgG4 и опухолями.

Глава 2

Материал и методы исследования

Работа выполнена в центральной патологоанатомической лаборатории Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека» и основана на комплексном морфологическом изучении диагностических биопсий и операционного материала, полученном от 89 пациентов с опухолеподобными поражениями различных локализаций, находившихся на лечении в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского, а также направленных на консультацию из других лечебных учреждений в 2009-2017 гг. Среди пациентов было 53 мужчины и 36 женщин. Возраст пациентов колебался от 30 до 84 лет, средний возраст составил 53,4±11,4 лет.

В результате проведенного комплексного патоморфологического исследования нами установлено, что в 55 наблюдениях (62%) имела место IgG4-связанная болезнь различных локализаций, а в 34 – воспалительные процессы, не связанные с IgG4. Среди пациентов с IgG4-связанной болезнью было 33 мужчины и 22 женщины в возрасте от 35 до 84 лет, средний возраст составил 55,2±11,4 лет. В группе сравнения было 20 мужчин и 14 женщин в возрасте от 30 до 74 лет, средний возраст составил 50,6±10,8 лет. Распределение пациентов по локализации поражений представлено в таблице 2.

Гистологические методы. Для морфологического исследования материал был фиксирован в 10% нейтральном забуференном формалине непосредственно после изъятия. Гистологическая проводка осуществлена в вакуумном аппарате стандартным методом с использованием изопропила и этанола. Материал заливали в блоки гомогенизированного парафина толщиной 5 мм. Гистологические срезы толщиной 4-5 мкм изготовляли непосредственно перед окрашиванием гематоксилином и эозином и

постановкой иммуногистохимических реакций. Монтирование гистологических срезов проводили на положительно заряженные стекла с высушиванием в соответствии с рекомендациями производителя. Полученные срезы депарафинировали и окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Окрашивание срезов по ван Гизону проводили с использованием готовых наборов (Bio-Optica, Италия) в соответствии с прилагаемой инструкцией.

Таблица 2. Распределение пациетнов в зависимости от локализации поражения.

Локализация	**Кол-во наблюдений**	**IgG4-СБ**	**не IgG4**
Поджелудочная железа	32	22	10
Печень, желчный пузырь, желчные протоки	9	5	4
Забрюшинное пространство	1	1	0
Слюнные железы	9	5	4
Слезные железы	9	5	4
Мягкие ткани глазницы	5	2	3
Щитовидная железа	7	4	3
Гортань	1	1	0
Кожа	7	3	4
Лимфатические узлы	6	3	3
уретра	1	1	0
Мультиорганное поражение	2	2	0
Сочетание с опухолью	1	1	0
Всего	**89**	**55**	**34**

Имуногистохимический метод. Иммуногистохимическое окрашивание проводилось автоматизированным методом с помощью иммуногистостейнера Ventana BenchMark Ultra с депарафинизацией и демаскировкой в аппарате. В пораженных тканях, помимо IgG, IgG4, изучалась экспрессия ряда прочих антигенов, связанных с лимфоидной тканью: CD138 CD3, CD20, Kappa, Lambda, - а также CD34 и гладкомышечный актин. В таблице 3 представлены антитела, их клоны и производители, а также использованные для реакции протоколы, включающие условия демаскировки и инкубации антител. Во всех случаях использовалась стандартизированная система детекции с бензидиновой меткой и непрямым методом выявления ultraVIEWDAB без дополнительного усиления сигнала.

Морфометрические методы. Выраженность воспалительной инфильтрации и фиброза оценивали полуколичественным методом в баллах от 0 до 3. Некоторые морфологически значимые для дифференциальной диагностики IgG4-СБ признаки, а именно: «вихреобразный» фиброз, облитерирующий и необлитерирующий флебит, эозинофильную или нейтрофильную инфильтрацию, эпителиоидноклеточные гранулемы оценивали по их наличию в гистологических срезах.

Абсолютное значение количества всех CD138+ ПК, IgG+ ПК и IgG4+ ПК определяли в участках их наибольшего скопления в 3 полях зрения при увеличении объектива 40 микроскопа Axio Iimager A1 (Carl Zeiss) с площадью светового поля 0,5 мм^2 («поле зрения при большом увеличении» – ПЗБУ). Кроме предлагаемой в рекомендациях оценки соотношения IgG4+ ПК/IgG+ ПК, нами также определялось соотношение IgG4+ ПК/CD138+ ПК, доля лимфоцитов, экспрессирующих CD20 и CD3, а также соотношение лямбда и каппа цепей иммуноглобулинов, что позволило сделать заключение о клональности синтезируемых антител.

Иллюстративный материал для работы и публикаций был получен с помощью гистологического сканера AperioScanScope. В отличие от

традиционных фотографий использование сканера позволяет получить изображение всего микропрепарата с возможность рассматривать любые его участки с увеличением объектива до 40, проводить морфометрические измерения, получать цифровые фотографии участка ткани в бесплатно распространяемом программном обеспечении и при наличии дополнительного программного обеспечения проводить полуколичественный анализ изображений.

Статистический метод. Статистический анализ количественных данных проводили с использованием программного пакета «Statistica 10.0». Оценку количественных данных с нормальным распределением проводили с использованием t-критерия Стьюдента для независимых групп. Оценку количественных данных с ненормальным распределением проводили согласно критериям Манна-Уитни, а также методом Краскилла-Уоллеса. Результаты исследования представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение (M±σ). За критический уровень значимости (p) при проверке гипотез было принято значение 0,01.

Таблица 3. Перечень использованных для иммуногистохимического окрашивания антител и параметров протоколов

№	Антитело	Клон	Производитель	Разведение	Демаскировка (буфер, время)*	Инкубация (время, температура)
1	IgG	Поликлон	CellMarque	RTU**	CC1, 36 мин	16 мин, 37 С
2	IgG4	MRQ-44	Monosan	1:100	CC1, 64мин	32 мин, 37 С
3	CD138	B-A38	CellMarque	1:200	CC1, 36 мин	32 мин, 37 С
4	Actin	HUC1-1	Ventana	RTU	CC1, 36 мин	16 мин, 37 С
5	CD34	QBEnd/10	Ventana	RTU	CC1, 36 мин	16 мин, 37 С
6	CD3	2GV6	Ventana	RTU	CC1, 36 мин	16 мин, 37 С
7	CD20	L26	Ventana	RTU	CC1, 64мин	32 мин, 36 С
8	Kappa	SP148	Spring Bioscience	RTU	CC1, 36 мин	32 мин, 37 С
9	Lambda	SP147	Spring Bioscience	RTU	CC1, 36 мин	32 мин, 37 С

* Буфер для демаскировки CC1 – трис-буфер, pH=8,0

** RTU – разведенные реактивы, готовые к применению

Глава 3

Результаты исследования

Нами было изучено 89 наблюдений опухолеподобных поражений различных органов. В 55 наблюдениях по результатам проведенного нами комплексного морфологического исследования операционного и биопсийного материала был установлен диагноз IgG4-СБ. Среди пациентов было 33 мужчины и 22 женщины. Возраст пациентов варьировал от 35 до 84 лет, средний возраст составил 55,2±11,4 лет. Все изученные нами наблюдения были сгруппированы в зависимости от локализации основного очага поражения. Такое деление обусловлено тем, что в повседневной клинической практике первым с IgG4-СБ сталкивается узкий специалист (хирург, окулист, эндокринолог, гастроэнтеролог) а также тем, что анатомический принцип группировки используется большинством исследователей, изучающих проблему IgG4-СБ. При этом подразумевается, что IgG4-СБ является системным заболеванием и первичное поражение того или иного органа не исключает поражений других органов и систем. В группу сравнения, которую составили 34 наблюдения, были включены поражения аналогичных органов и тканей, не связанные с IgG4: АИП2 типа, хронический панкреатит, первичный склерозирующий холангит, неспецифические воспалительные поражения слезных и слюнных желез, хронические дерматиты и другие поражения.

3.1. IgG4-связанное поражение поджелудочной железы

В результате проведенного нами комплексного морфологического исследования операционного материала больных, аутоиммунный панкреатит (АИП) был диагностирован у 26 пациентов, а хронический панкреатит (ХП) – у 6 пациентов. При этом в 22 наблюдениях имел место АИП 1 типа (IgG4-связанный), а в 4 – АИП 2 типа**.** Среди пациентов с АИП 1 типа было 18 мужчин и 4 женщины (соотношение мужчин и женщин составило 4,5:1),

возраст их колебался от 37 до 72 лет, при этом средний возраст составил 51,7±12,7 лет. Среди пациентов с АИП 2 типа было 2 женщины в возрасте 30 и 37 лет и 2 мужчины в возрасте 39 и 45 лет (средний 37,7±6,2 года). Среди пациентов с ХП типа было 4 мужчины и 2 женщины в возрасте от 29 до 66 лет (средний возраст 52,3±12,8 лет). В 17 (77%) наблюдениях АИП 1 типа проявился симптомами объемного образования ПЖ, у 5 пациентов (23%) отмечался болевой синдром и явления диспепсии. У 3 пациентов с АИП 2 типа основные жалобы были на боли в эпигастральной области. у 1 – преобладали симптомы объемного образования в головке поджелудочной железы с развитием обструктивной желтухи. В наблюдениях ХП пациенты предъявляли жалобы на дискомфорт и боли в эпигастрии, метеоризмом, неустойчивый стулом со склонностью к диарее.

При лучевых методах исследования АИП 1 типа характеризовался наличием признаков объемного образования ПЖ, расположенного в области головки железы в 14 наблюдениях (64%), тела – в 5 наблюдениях (23%) и хвоста – в 3 наблюдениях (13%), при этом у 15 пациентов эти признаки определялись на фоне выраженных диффузных изменений паренхимы органа. При КТ и МРТ исследовании пациентов с АИП 2 типа во всех наблюдениях имело место увеличение головки и признаки атрофии дистальных отделов железы, при ХП имело место неоднородность структуры паренхимы железы за счет чередования зон повышенной и пониженной плотности, а также мелкие кальцинаты.

Восьми пациентам с АИП 1 типа была выполнена дооперационная тонкоигольная биопсия образования поджелудочной железы, по результатам которой в 5 наблюдениях было сделано заключение о наличии у пациента признаков протоковой аденокарциномы поджелудочной железы, в 2 наблюдениях – хронического панкреатита, в 1 наблюдении материал был признан неинформативным. При АИП 2 типа дооперационная тонкоигольная биопсия образования поджелудочной железы была выполнена 1 пациенту и

сделано заключение о наличии у него признаков хронического панкреатита. В наблюдениях ХП биопсия была выполнена трем пациентам, во всех наблюдениях было сделано заключение о наличии признаков хронического панкреатита.

Уровень IgG4 в сыворотке крови был определен у 5 пациентов с АИП1 и варьировал от 23 до 48 мкг/мл (средний уровень 34,4±10,4 мкг/мл), уровень IgG4 в сыворотке крови при АИП 2 типа был определен у 1 пациента и составил 1,1 мкг/мл, у пациентов с ХП исследование уровня IgG4 в сыворотке крови не проводилось.

Во всех представленных наблюдениях пациентам была выполнена операция панктерато-дуоденальной резекции. При макроскопическом исследовании операционного материала во всех наблюдениях поджелудочная железа была увеличена, плотной консистенции, на разрезе ее ткань была однородной серовато-розовой без очаговых образований (рис. 1). Сдавление вирсунгова протока было отмечено в 13 наблюдениях.

Рис. 1. Аутоимунный панкреатит 1 типа.

Операционный материал, вид на разрезе.

При срочном гистологическом исследовании во всех 11 наблюдениях АИП 1 типа определялся выраженный фиброз ткани поджелудочной железы с расположенными среди фиброзной ткани деформированными протоковыми структурами. Также определялась очаговая лимфо-плазмоцитарная инфильтрация. В 8 наблюдениях по результатам срочного гистологического исследования было сделано заключение о наличии у пациента злокачественной опухоли поджелудочной железы, а в 3 наблюдениях высказано мнение о невозможности полностью исключить злокачественную опухоль.

При плановом гистологическом исследовании операционного материала от пациентов с АИП 1 типа во всех наблюдениях был выявлен фиброз ткани поджелудочной железы. Фиброз вовлекал преимущественно дольки, имел отчетливо «дольковоцентрический» рисунок, при этом «вихреобразный» фиброз (рис. 2) был выявлен в 18 наблюдениях (81,8%), а в 5 наблюдениях (22,7%) фиброз и воспалительный инфильтрат распространялись на околопанкреатическую жировую клетчатку. В 9 наблюдениях (41%) определялась выраженная диффузная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация ткани поджелудочной железы (рис. 3), в 11 наблюдениях (50%) инфильтрация была диффузной умеренно-выраженной, у 2 пациентов (9%) – слабовыраженной. Среднее количество плазматических клеток в воспалительном инфильтрате в 1 ПЗБУ варьировало от 60 до 175, среднее количество их составило 110,4±27,5 клеток. В 18 наблюдениях среди воспалительного инфильтрата определялись одиночные лимфоидные фолликулы, в 1 наблюдении они были многочисленными, а в 3 наблюдениях отсутствовали. В 10 наблюдениях в воспалительном инфильтрате также присутствовали эозинофилы, причем количество их варьировало от 4 до 20 клеток в ПЗБУ, среднее количество составило 10,9±3,8. Перипротоковая лимфо-плазмоцитарная инфильтрация была выявлена в 5 наблюдениях (в 1 наблюдении она вовлекала не только протоки малого и среднего диаметра, но

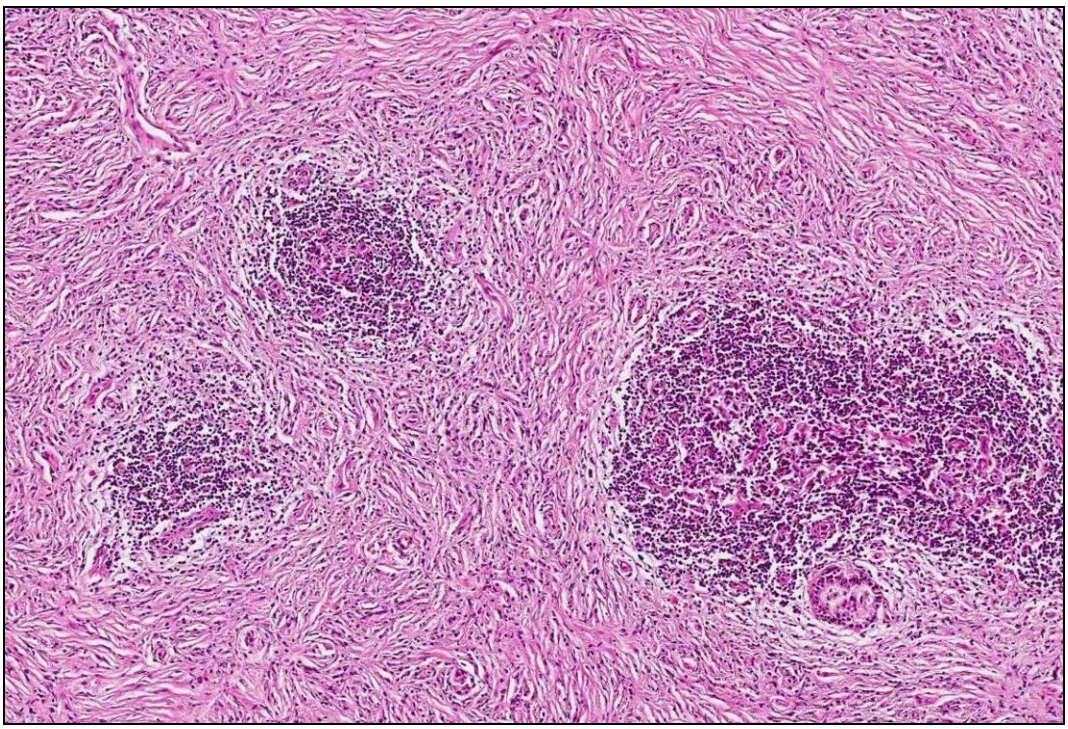

Рис. 2. Вихреобразный фиброз ткани поджелудочной железы. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

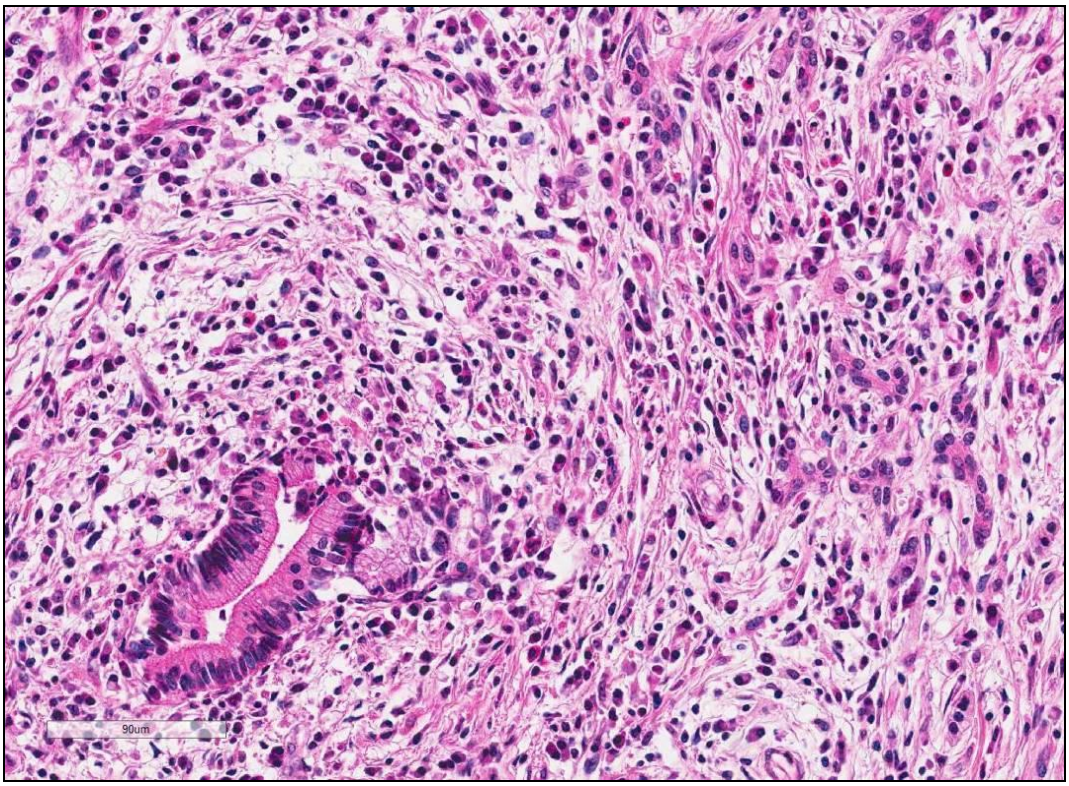

Рис. 3. Выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация ткани поджелудочной железы. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200.

и крупные протоки). Признаки флебита были отмечены в 17 наблюдениях АИП 1 типа (рис. 3), при этом в 11 наблюдениях (50%) это был облитерирующий флебит. Атрофия ацинусов отмечалась в 19 наблюдениях АИП 1 типа, степень ее выраженности варьировала от незначительной до умеренной и коррелировала со степень фиброза. Реактивная гиперплазия регионарных лимфатических узлов была выявлена в 8 наблюдениях АИП 1 типа, при этом в 2 наблюдениях также был отмечен очаговый фиброз лимфатических узлов и плазматизация их синусов. У 6 пациентов также отмечалась лимфоплазмоцитарная инфильтрация желчных протоков, желчного пузыря и стенки желудка.

При микроскопическом исследовании препаратов от пациентов с АИП 2 типа во всех наблюдениях определялся выраженный фиброз с преобладанием перипротокового фиброза («протоковоцентрический») и слабовыраженная хроническая воспалительная инфильтрация ткани поджелудочной железы (рис. 5), при этом распространение фиброза и воспалительного инфильтрата на околопанкреатическую клетчатку отсутствовало во всех наблюдениях. Количество плазматических клеток в воспалительном инфильтрате в 1 ПЗБУ варьировало от 21 до 85, среднее количество их составило 46,1±22,9 клеток. Также во всех наблюдениях определялись признаки повреждения эпителия протоков поджелудочной железы клетками воспаления в виде язвенных дефектов эпителиальной выстилки и многочисленных внутриэпителиальных абсцессов, содержащих большое количество нейтрофильных гранулоцитов. Такие абсцессы обычно хорошо различимы. Язвы были расположены преимущественно в протоках крупного калибра, выстилка которых была замещена грануляционной тканью с многочисленными нейтрофилами. В 2 наблюдениях нейтрофильные инфильтраты затрагивали не только протоки, но и дольки поджелудочной железы. Во всех наблюдениях ХП на фоне умернное выраженного перидуктального, междолькового и внутридолькового фиброза ткани поджелудочной железы и выраженной атрофии ацинусов железы, отмечалась

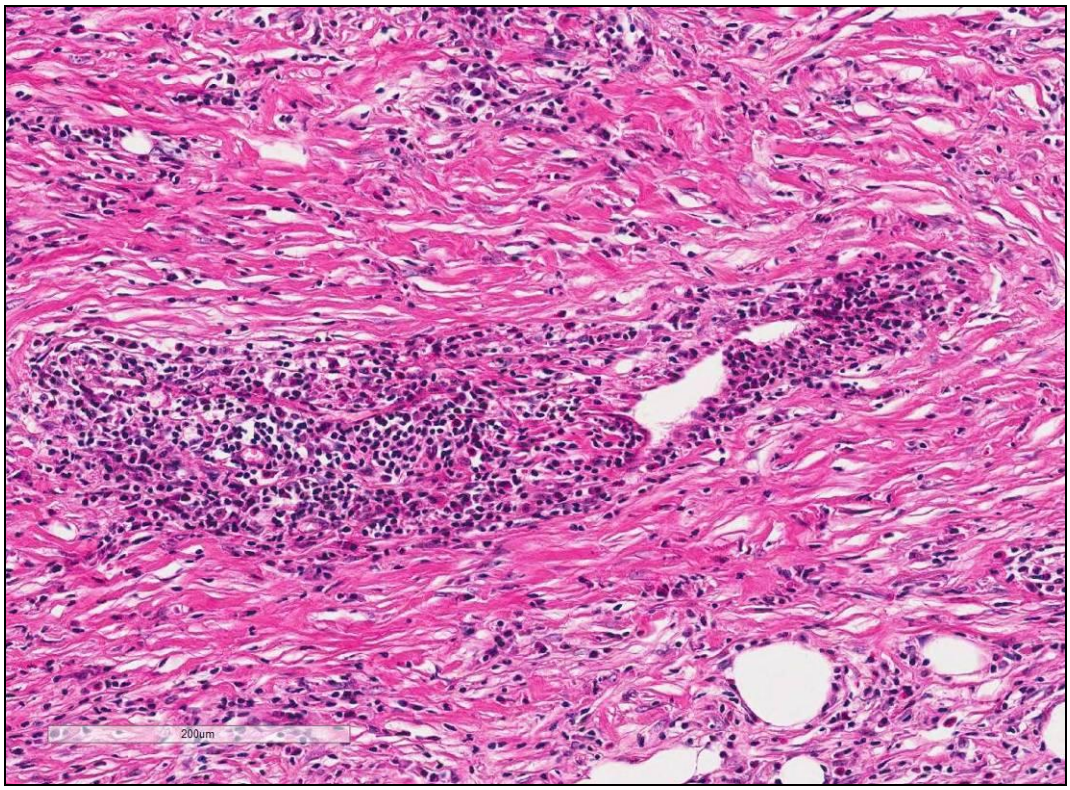

Рис. 4. Необлитерирующий флебит в ткани поджелудочной железы. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

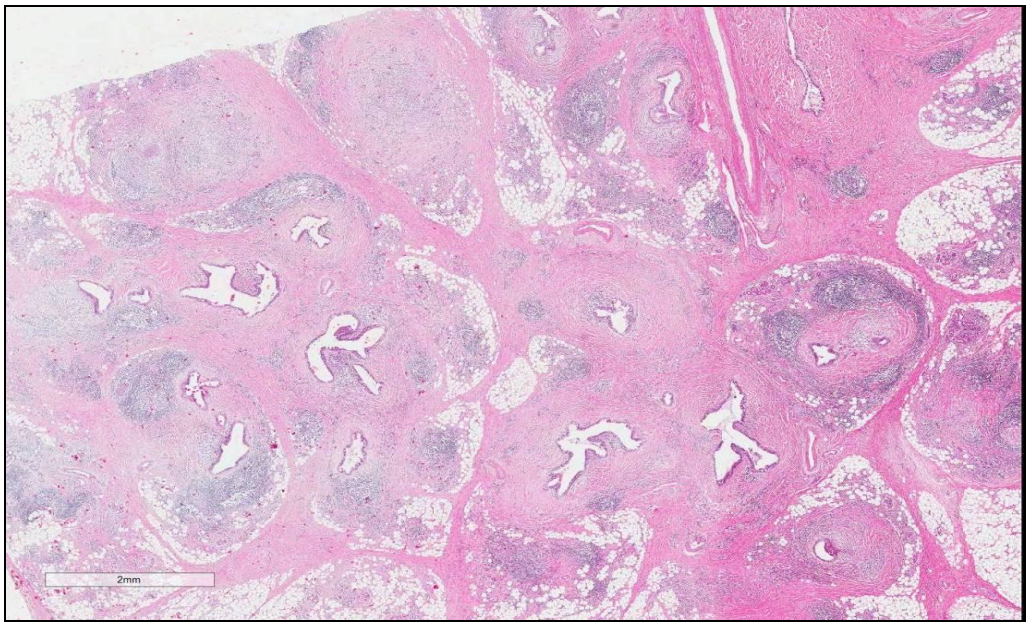

Рис. 5. Перипротоковый фиброз ткани поджелудочной железы при АИП 2 типа. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 40.

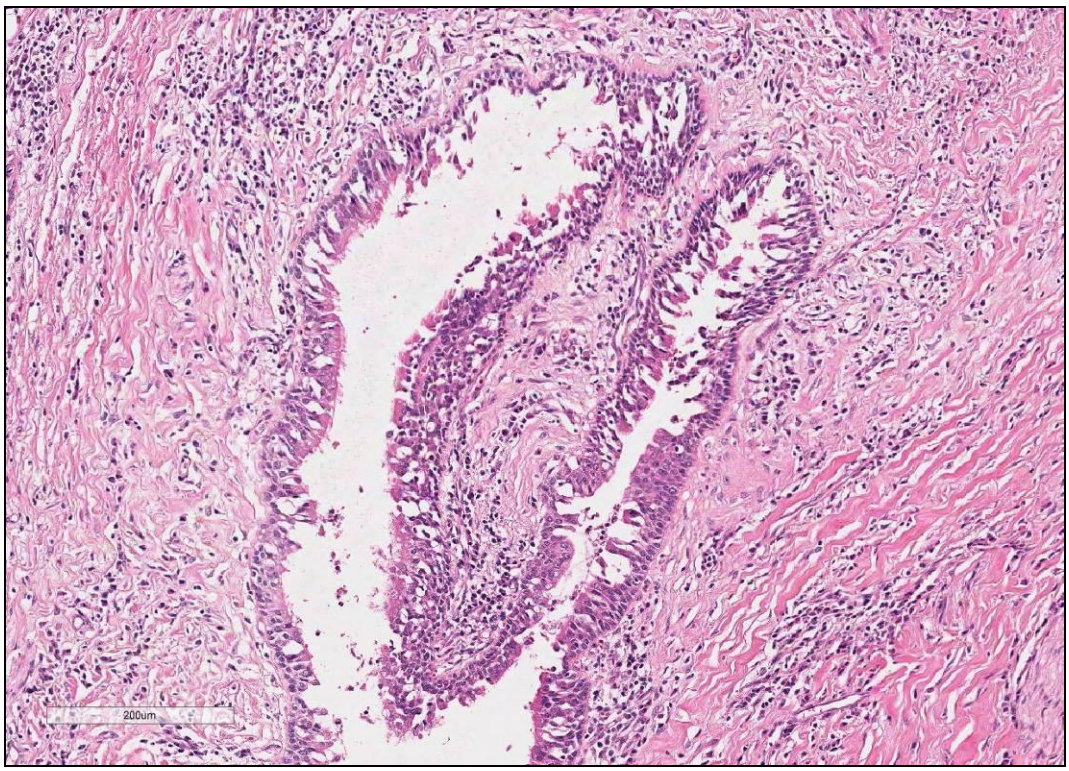

Рис. 6. Внутриэпителиальные абсцессы в протоках при АИП 2 типа. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

Слабая (2 наблюдения) и умеренная лимфоплазмоцитарной инфильтрации с примесью эозинофилов и нейтрофльных гранулоцитов. В 1 наблюдении ХП была выявлена гиперплазия эндокринных островков. Определялось расширение протоков, в 2 наблюдениях с явлениями метаплазии,со скоплением в них эозинофильного содержимого, при этом у 2 пациентов протоках железы определялись кальцинаты. Абсолютное количество плазматических клеток в воспалительном инфильтрате в 1 ПЗБУ варьировало от 11 до 87, среднее количество их составило 34,3±22,2 клеток. У 3 пациентов фиброз и воспалительная инфильтрация распространялись на прилежащую жировую клетчатку. В 2 наблюдениях имели место признаки необлитерирующего флебита.

Для подтверждения диагноза АИП было выполнено иммуногистохимическое исследование. При этом во всех наблюдениях АИП 1 типа было установлено, что воспалительный инфильтрат представлен

лимфоцитами и плазматическими клетками, при этом среднее количество плазматических клеток, иммунопозитивных с антителом к CD138 (рис. 7) достигало 101,2±27,9 клеток в 1 ПЗБУ (варьировало от 52 до 167 клеток). Абсолютное количество IgG-позитивных клеток варьировало от 50 до 140 в 1 ПЗБУ, при этом среднее их составило 99,6±25,7. Необходимо отметить, что подсчет IgG-положительных клеток удалось произвести только в 58% препаратов (15 из 26), поскольку в остальных образцах отмечалось выраженное фоновое окрашивание (рис. 8). Абсолютное число IgG4+ плазматических клеток в инфильтратах варьировало от 29 до 132, в среднем составило 74,5±27,2 клеток в ПЗБУ (рис. 9). Соотношение IgG4+ и IgG+ плазматических клеток варьировало от 53,7% до 100% (среднее 75±12,6%). В связи с частым фоновым окрашиванием препаратов на IgG и невозможностью определения соотношения IgG4+/IgG+ плазматических клеток, нами было определено соотношение IgG4+/CD138+, которое варьировало от 50,9% до 99,2% (среднее 72,4±12,3%). При иммуногистохимическом исследовании препаратов от пациентов с АИП 2 типа среднее количество плазматических клеток, иммунопозитивных с антителом к CD138 было в 2,4 раза меньше ($p<0,01$) чем при АИП 1 типа и достигало 42,8±20,9 клеток в 1 ПЗБУ (рис. 10) Среднее количество IgG-позитивных клеток составило 42,1±20,8 клеток в 1 ПЗБУ. Количество IgG4+ в воспалительном инфильтрате составило 3,4±2,7 клетки (0-8), что на 95,5% меньше, чем при АИП 1 типа ($p<0,01$) (рис. 11). Соотношение IgG4+/IgG+ - 8,4±6,2% (0-21%), соотношение IgG4+/CD138+, которое варьировало от 0 до 20% (среднее 8,3±5,9%). При изучении препаратов от пациентов с ХП среднее количество плазматических клеток, иммунопозитивных с антителом к CD138 достигало 31±22,6 клеток в 1 ПЗБУ (11-87). Среднее количество IgG-позитивных клеток составило 29,9±20 клеток в 1 ПЗБУ (9-75), IgG4 – 4,5±3,8 клетки (0-9), соотношение IgG4+/IgG+ - 13,2±8,2% (0-28,5%) соотношение IgG4+/CD138+, которое варьировало от 0 до 27,6% (среднее 12,7±7,9%).

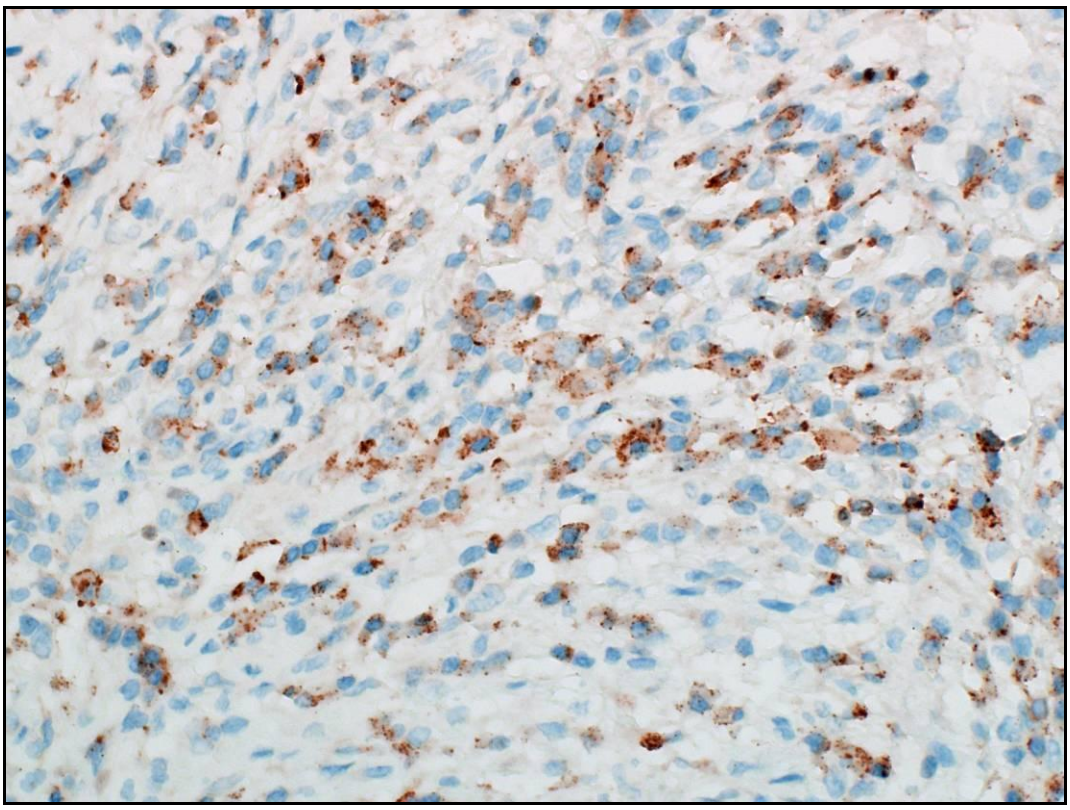

Рис. 7. CD138+ плазматические клетки в воспалительном инфильтрате поджелудочной железы, иммунногистохимический метод, х 400

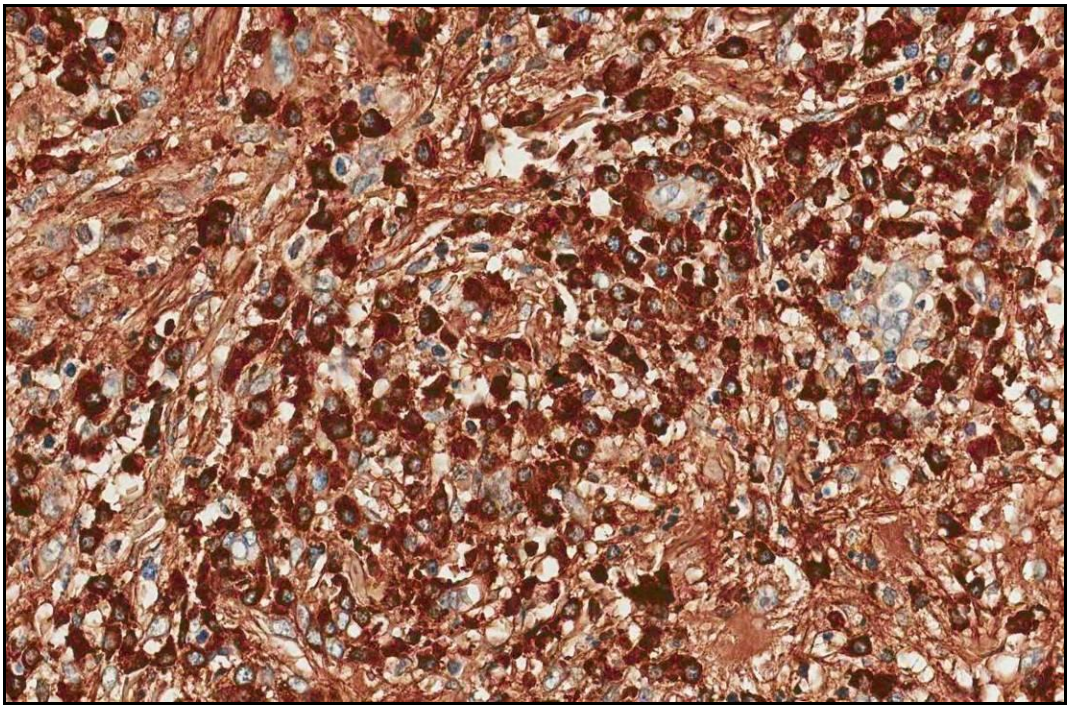

Рис. 8. IgG+ клетки в воспалительном инфильтрате ткани поджелудочной железы. Выраженное фоновое окрашивание препарата, иммунногистохимический метод, х 200.

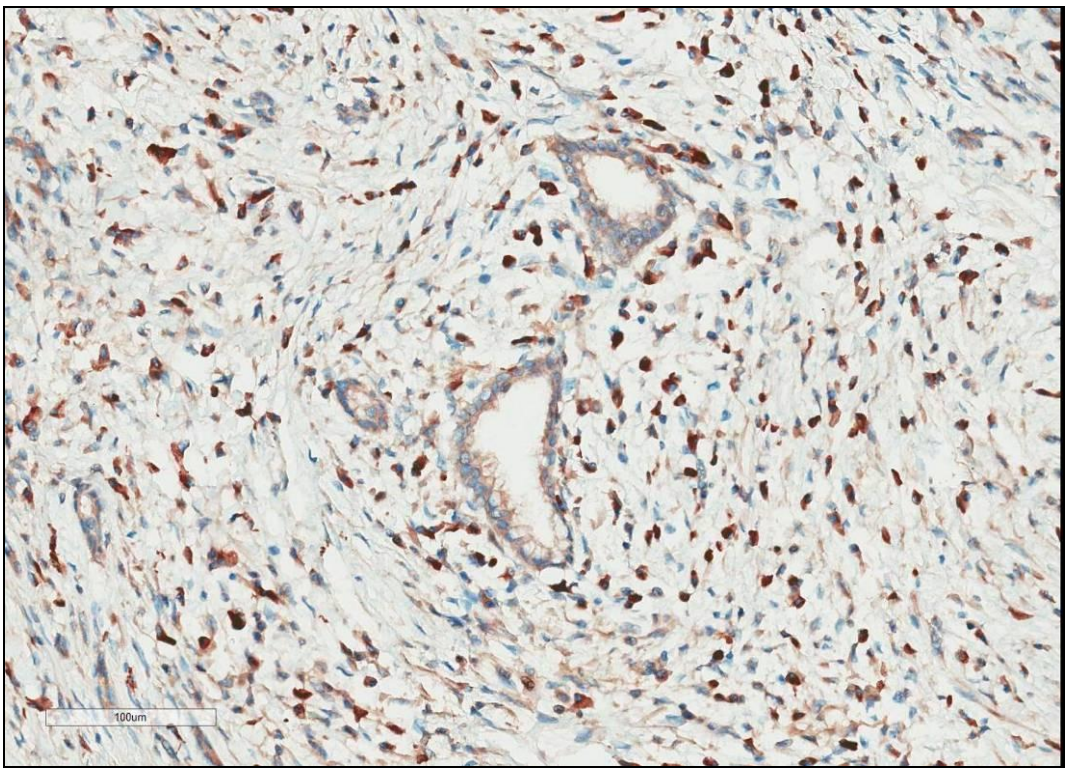

Рис. 9. IgG4+плазматические клетки в воспалительном инфильтрате поджелудочной железы, иммунногистохимический метод, х 200

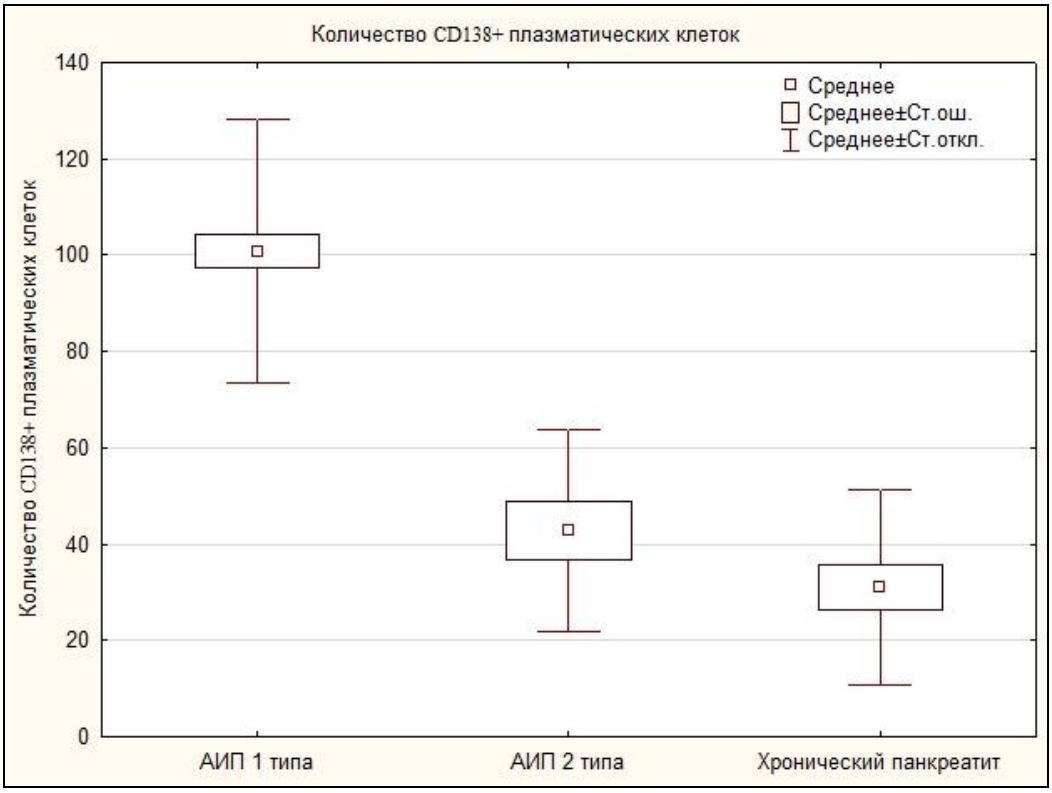

Рис. 10. Количество CD138+ в воспалительном инфильтрате при различных типах панкреатита.

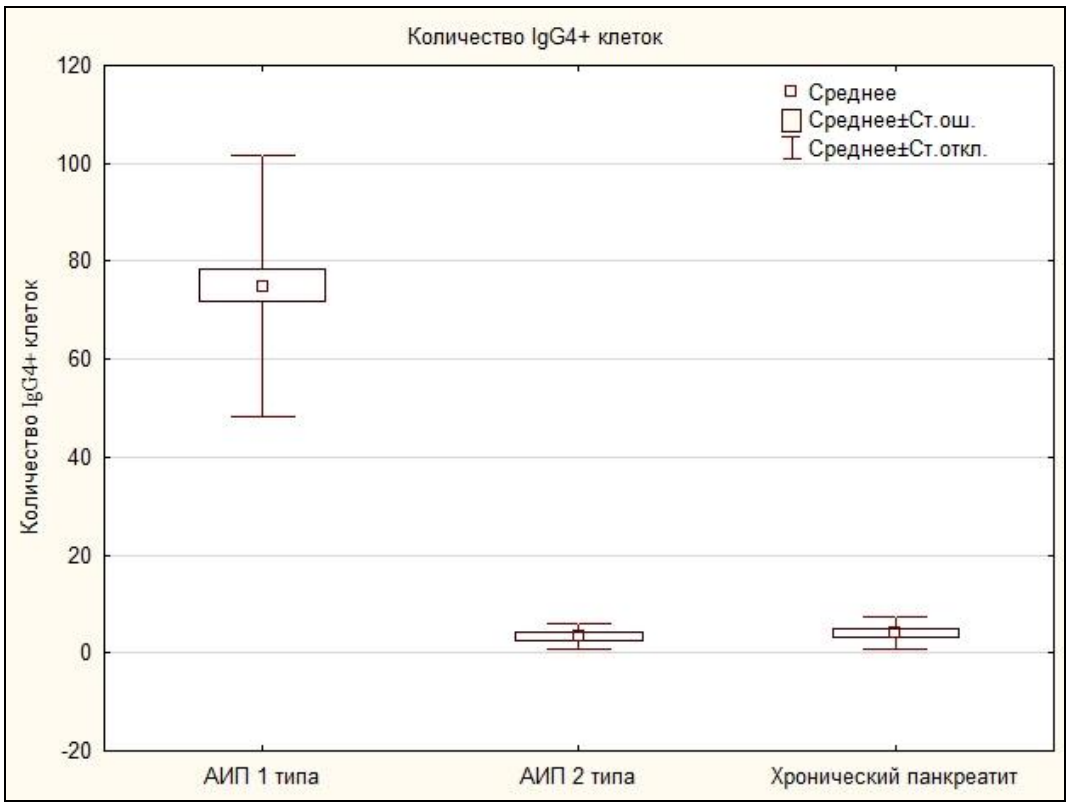

Рис. 11. Количество IgG4+ в воспалительном инфильтрате при различных типах панкреатита.

Таким образом, дифференциальная диагностика АИП 1 типа основывается на обнаружении характерных гистологических изменений в виде вихреобразного фиброза, выраженной и умеренной лимфоплазмоцитарной инфильтрации, а также повреждении сосудов виде облитерирующего и необлитерирующего флебита, а также определении абсолютного количества CD138, IgG, IgG4, а также процентного содержания IgG4+ клеток (таблица 4). В серии наших наблюдений международные критерии по количеству IgG4+ клеток и соотношению IgG4+/IgG+ были достигнуты во всех наблюдениях АИП 1 типа.

Таблица 4. Морфологические особенности различных формы панкреатита

Подтип панкреатита	**АИП 1**	**АИП 2**	**ХП**
Характер фиброза	внутридольковый	перипротоковый	Перипротоковые, междольковый, внутридольковый
Вихреобразный фиброз	Есть	Нет	Нет
Протоковые/дольковые абсцессы	Нет	Есть	Нет
Особенности воспалительного инфильтрата	Лимфо-плазмоцитраный инфильтрат с примесью эозинофилов	Лимфо-плазмоцитраный инфильтрат с примесью нейтрофилов	Лимфо-плазмоцитраный инфильтрат с примесью нейтрофилов и эозинофилов
IgG4 + плазматические клетки	>30 в ПЗБУ	< 10 в ПЗБУ	< 10 в ПЗБУ
Соотношение IgG/IgG4	>40%	<40%	<40%
Соотношение CD138/IgG4	>40%	<40%	<40%
Наличие флебита	Облитерирующий и необлитерирующий флебит	Повреждение сосудов отсутствует	Необлитерирующий флебит
Эпителий протоков	Не изменен	Изъязвление протоков с нейтрофилами	Возможна метаплазия
Атрофия ацинусов	Выражена	Не выражена	Выражена
Гранулематозное воспаление	Нет	Возможно	Нет
Распространение фиброза и воспаление за пределы ПЖ	Да	Нет	Да
Реактивная гиперплазия лимфатических узлов	Да	нет	да

3.2. IgG4-связанное поражение печени, желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков

В 5 наблюдениях IgG4-СБ проявилась поражением печени, желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков без сочетания с АИП (IgG4-связанный холангит, IgG4-СХ). В качестве группы сравнения были отобраны 4 пациента с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). Среди пациентов с IgG4-СХ было 3 женщины и 2 мужчины в возрасте от 46 до 67 лет, при этом средний возраст составил 58,8±7,9 лет. Среди пациентов с ПСХ типа было 3 мужчины и 1 женщина в возрасте от 39 и 55 лет (средний возраст – 46±7,8 лет). Пациенты с IgG4-СХ и с ПСХ предъявляли сходные жалобы на тяжесть в правом подреберье, снижение аппетита, слабость, похудание, подъемы температуры в вечернее время до 38-39ºС.

При лучевых методах исследования во всех изученных нами наблюдениях IgG4-СХ были выявлены признаки сужения и утолщения (до 1,3 см) стенки крупных желчных протоков, при этом у 3 пациентов определялись опухолеподобные образования в области ворот печени, размерами от 4,5х4,5х3 см до 15х14х10 см. В наблюдениях ПСХ определялись короткие или длинные стриктуры желчевыводящих путей, перемежающиеся с нормальными или слегка расширенными протоками, концентрическое или эксцентрическое утолщение стенок внепеченочного желчного протока

У всех пациентов с IgG4-СХ в анализах крови отмечалось незначительное повышение концентрации АЛС и АСТ, концентрация альфа-фетопротеина также была незначительно повышена. Уровень IgG4 в сыворотке крови, определен был у 3 пациентов и варьировал от 21,2 до 31,5 мкг/мл (среднее 26,1±5,1 мкг/мл). При ПСХ основным изменением в биохимическом анализе крови было повышение уровня щелочной фосфатазы.

При макроскопическом исследовании печени с IgG4-связанным

поражением у 2 пациентов определялись опухолевидные образования размером 2,5х2х2 см и 14х13х9 см, серовато-белесоватого цвета, с участкам коричневатого цвета, плотные, волокнистого вида на разрезе. У 2 пациентов в ткани печени определялись множественные округлые очаги диаметром 1-2 мм желтовато-белесоватого цвета с четкими границами. Во всех наблюдениях стенка желчного протока и желчного пузыря была белесовато-сероватого цвета, плотная и утолщена от 0,8 до 1,3 см. При макроскопическом исследовании ткани печени от пациентов с ПСХ определялось утолщение стенки крупных желчных протоков за счет перипротокового разрастания белесовато-сероватой ткани.

У всех пациентов с IgG4-СХ при гистологическом исследовании кусочков ткани из образований печени, а также фрагментов печени из области ворот выявлялся выраженный вихреобразный фиброз. Выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация была отмечена в 3 наблюдениях, у 2 пациентов она была умеренной. Количество плазматических клеток варьировало от 51 до 162 в ПЗБУ (среднее 93,3±36,1 клеток). В портальных трактах окружающей ткани печени, ближе к периферическим отделам на фоне фиброзных изменений определялась выраженная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками и единичными эозинофилами, очаговая пролиферация желчных капилляров без признаков клеточной атипии, одиночные лимфоидные фолликулы с центрами размножения. В стенке внепеченочных желчных протоков и желчного пузыря также определялась выраженная диффузная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация с примесью эозинофилов и одиночными лимфоидными фолликулами, распространяющаяся на всю толщу стенки, а также распространенный «вихреобразный» фиброз (рис. 12), очаговая пролиферация желчных капилляров без признаков атипии. Количество плазматических клеток варьировало от 70 до 93 в ПЗБУ (среднее 85±15,8 клеток). Признаки облитерирующего флебита определись у 2 пациентов, в остальных наблюдениях имел место необлитерирующий флебит (рис. 13).

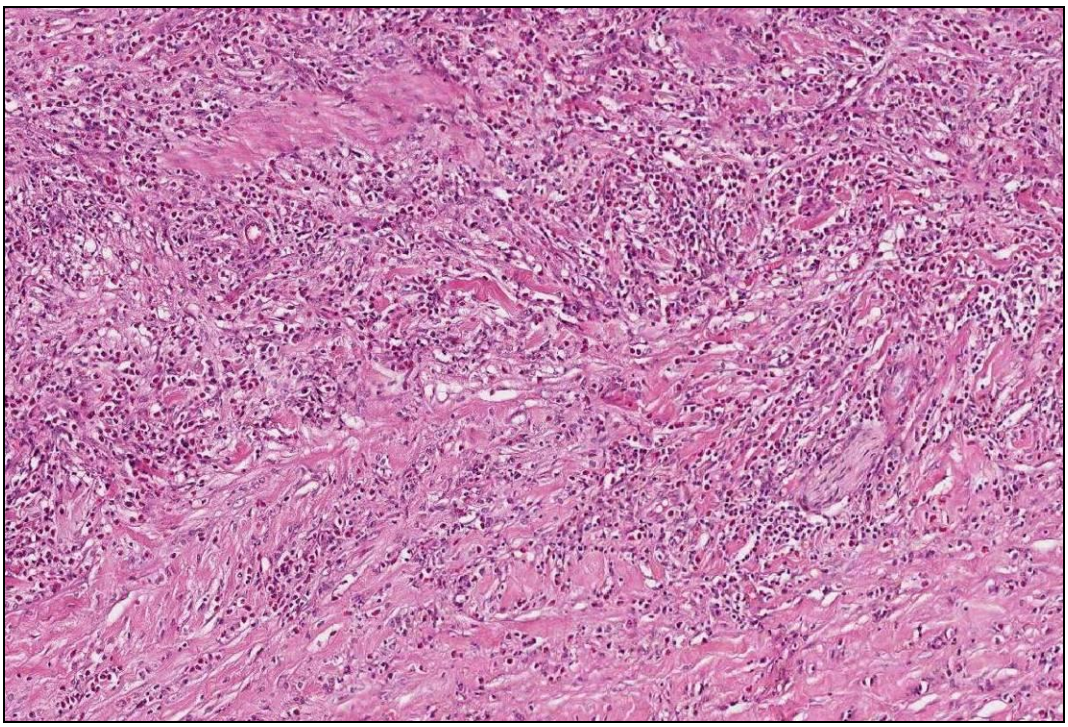

Рис. 12. Лимфоплазмоцитарная инфильтрация и вихреобразный фиброз стенки желчного протока при IgG4-СХ. Окраска гематоксилином и эозином, х100.

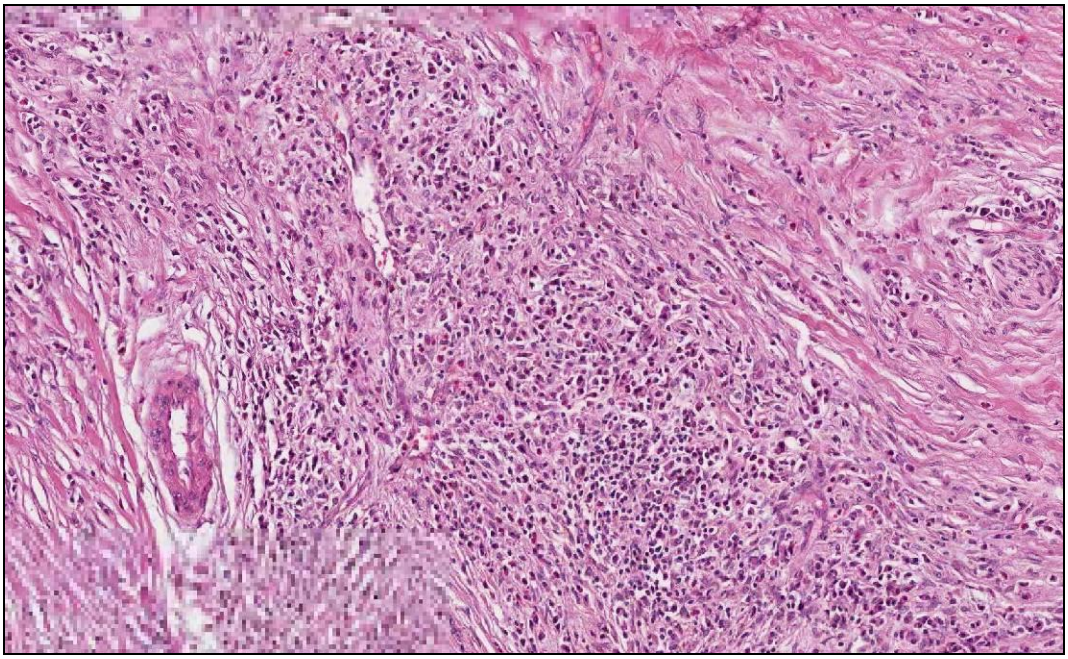

Рис. 13. Облитерирующий флебит в стенке желчного протока при IgG4-СХ. Окраска гематоксилином и эозином, х100.

Микроскопическая картина при ПСХ характеризовалась наличием выраженного в 3 наблюдениях и умеренного в 1 наблюдении преимущественно перипротокового концентрического «луковичного» фиброза с умеренно выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией. Эпителий желчных протоков атрофичный, эпителиальные клетки сморщенные с пикнотичными ядрами, протоки очагово инфильтрированы лимфоцитами и плазматическими клетками. Среднее количество плазматических клеток в перипротоковой воспалительном инфильтрате составило 56,3±12,7 в ПЗБУ, что на 60,3% меньше чем при IgG4-СХ ($p<0,01$). На месте разрушенных протоков определялись округлые рубцы. Мелкие междольковые желчные протоки отсутствовали. В портальных трактах определялись воспалительные инфильтраты, представленные лимфоцитами и плазматическими клетками с примесью эозинофилов, выявлялись признаки холестаза, а также умеренно-выраженный фиброз портальных трактов без формирования вихреобразных структур и пролиферация мелких протоков. В стенке крупных желчных протоков был выявлен выраженный фиброз и хроническая воспалительная инфильтрация. В 3 наблюдениях отмечались признаки необлитерирующего флебита.

При иммуногистохимическом исследовании установлено, что в наблюдениях IgG4-СХ IgG4 количество CD138-позитивных плазматических клеток в воспалительных инфильтратах варьировало от 53 до 158, и в среднем достигало 91,3±34,9 клеток в 1 ПЗБУ (рис. 14) , при этом количество плазматических клеток, в которых отмечалась иммунореакция с антителами к IgG варьировало от 53 до 154 в ПЗБУ (среднее 87,6±40 клеток) Иммунореакция с антителами к IgG4 определяется в среднем в 72,1±16% IgG+ плазматических клеток (рис. 15). Соотношение IgG4/IgG варьировало от 43,9 до 100%. Соотношение IgG4/CD138 варьировало от 44,8 до 97,5% и в среднем составило 69,4±16,7%). В наблюдениях ПСХ количество CD138-позитивных плазматических клеток в воспалительных инфильтратах было в 1,7 раза ниже чем при IgG4-СХ ($p<0,01$) и составило в среднем 55±11,6

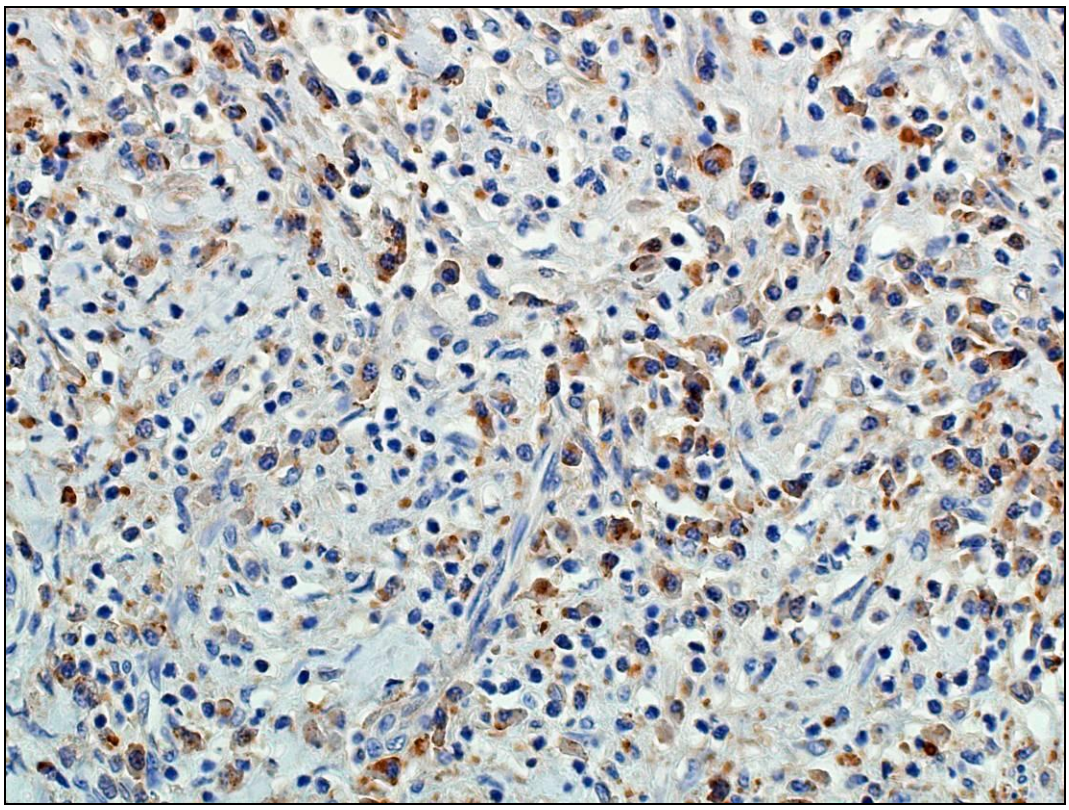

Рис. 14. CD138+ плазматические клетки в воспалительном инфильтрате стенки желчного протока при IgG4-СХ, иммунногистохимический метод, х 400

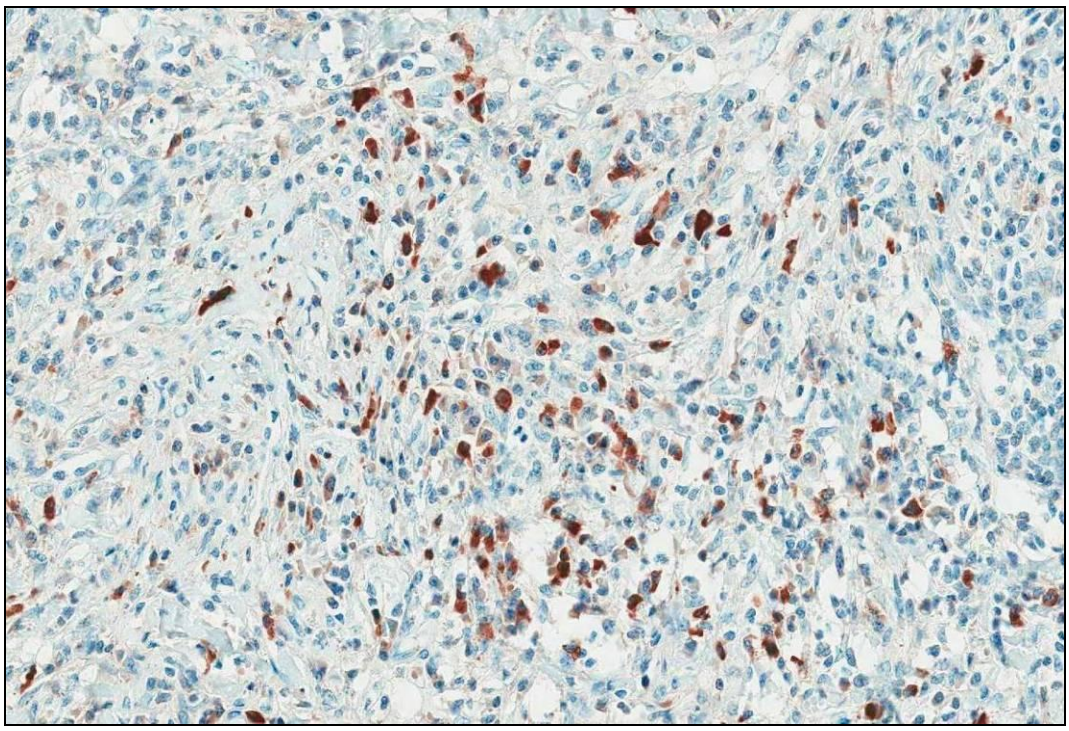

Рис. 15. IgG4+ плазматические клетки в воспалительном инфильтрате стенки желчного протока при IgG4-СХ, иммунногистохимический метод, х 200

клеток в 1 ПЗБУ (варьировало от 37 до 76 клеток) (рис. 16). Иммунореакция с антителами к IgG отмечалась в 52,2±10,4 клетках (35-71). Среднее количество IgG4+ плазматических клеток было на 96,5% меньше чем при IgG4-СХ ($p<0,01$) и составило 2,5±1,8 клеток в ПЗБУ (рис. 17). Соотношение IgG4/IgG составило 4,6±3,2% (от 0 до 10%), соотношение IgG4/CD138 составило 4,3±2,9% (от 0 до 8,9%).

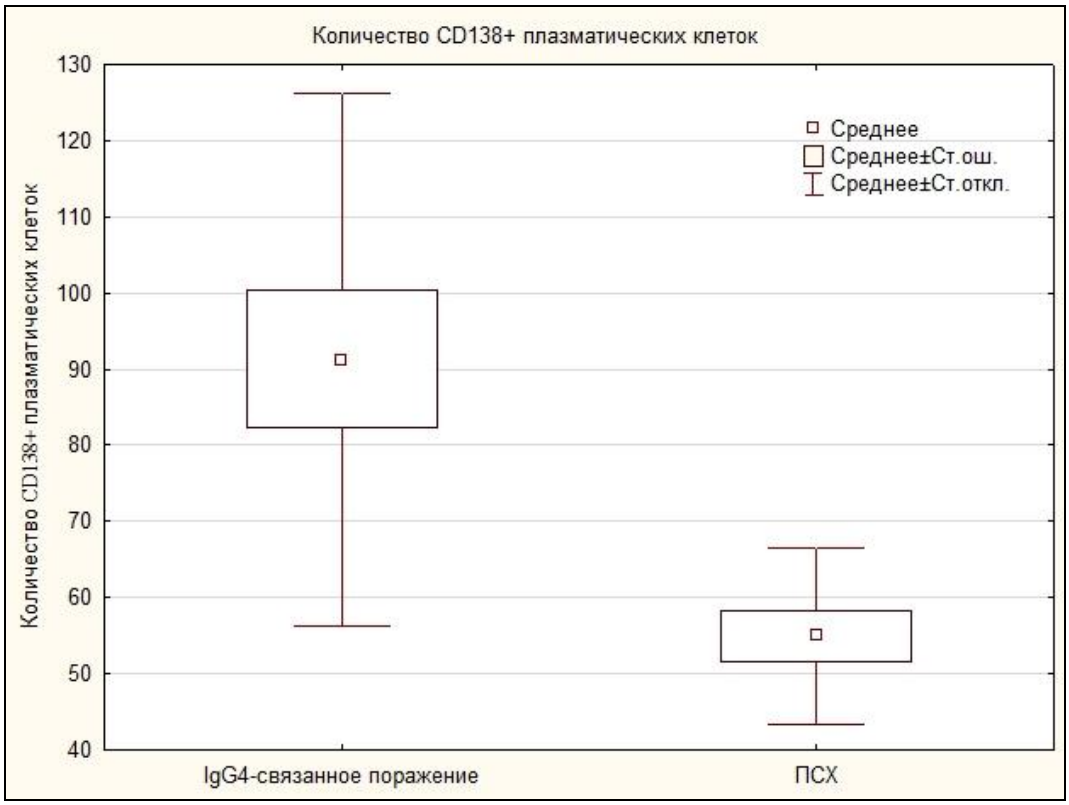

Рис. 16. Количество IgG4+ в воспалительном инфильтрате при IgG4-СХ и ПСХ.

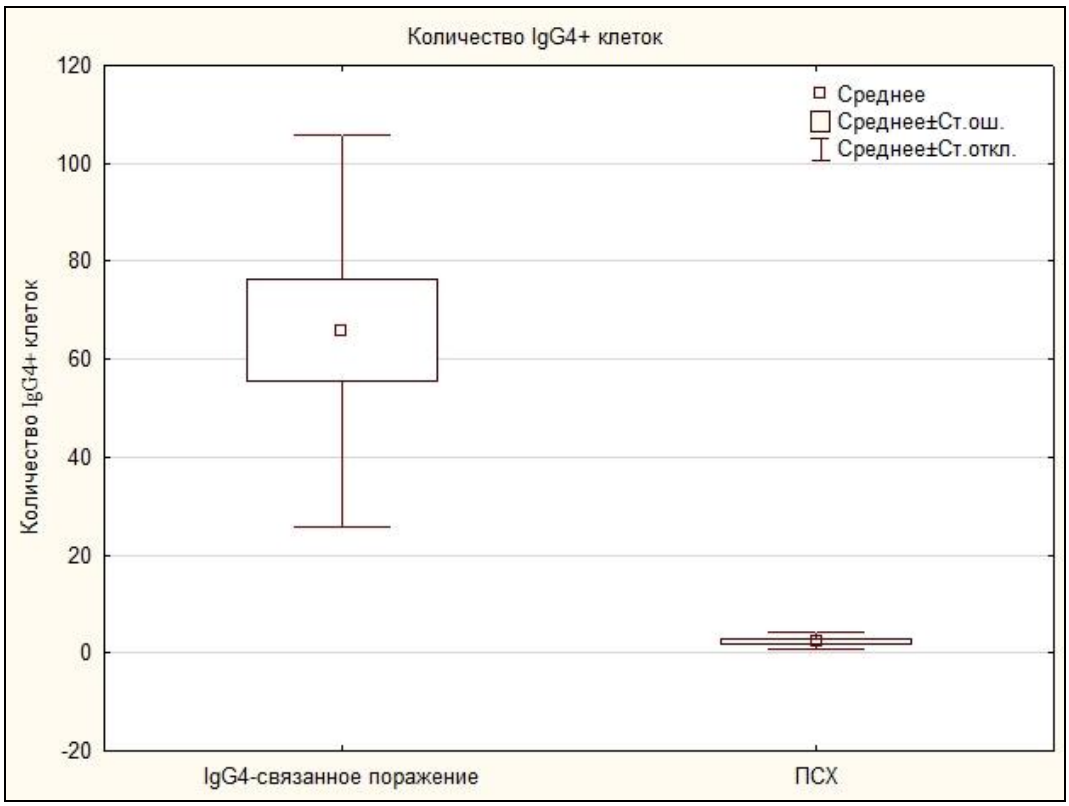

Рис. 17. Количество IgG4+ в воспалительном инфильтрате при IgG4-СХ и ПСХ.

3.3. IgG4-связанное поражение органов головы и шеи

Поражения органов головы и шеи были выявлены у 31 пациента. IgG4-СБ была диагностирована у 17 пациентов, в остальных 14 наблюдениях имели место не связанные с IgG4 поражения. Поражения глаза и его придаточного аппарата были выявлены в 9 наблюдениях, слюнных желез – в 9 наблюдениях, у 7 пациентов изменения локализовались в щитовидной железе, мягкие ткани стенки глазницы были поражены в 5 наблюдениях, у одного пациента отмечалось поражение гортани.

Поражение глаза и его придаточного аппарата

Поражение глаза и его придаточного аппарата было представлено 5-ю наблюдениями IgG4-связанного дакриоаденита. При этом все пациенты были женского пола, средний возраст их составил 42,2±5,4 года, (варьировал от 38 до 51 года). Во всех представленных наблюдениях пациентки предъявляли жалобы на отек в области верхнего веки и брови и ограничение подвижности глазного яблока, в одном наблюдении пациентка также предъявляла жалобы на наличие болевого синдрома. Средняя продолжительность заболевания до момента обращения за медицинской помощью составила 1,8 месяца. В 4 наблюдениях образования были односторонними, в одном наблюдении имело место двухстороннее поражение; все образования были малоболезненными при пальпации, вовлекали стенку глазницы, распространяясь вглубь ее. Во всех наблюдениях с целью исключения лимфопролиферативного заболевания и злокачественной опухоли была выполнена биопсия образования. В 2 наблюдениях для подтверждения диагноза IgG4-связанной болезни была исследована сывороточная концентрация иммуноглобулина IgG4, которая оказалась значительно повышенной (42 и 35 мкг/мл соответственно, при референсных значениях менее 2 мкг/мл).

При гистологическом исследовании во всех наблюдениях была выявлена выраженная диффузная и крупноочаговая лимфо-плазмоцитарная инфильтрация (рис. 18), в 1 наблюдении – с примесью эозинофилов,

паренхимы железы. Во всех наблюдениях на фоне вихреобразного фиброза (в 3 наблюдениях – выраженного, а в 2 – умеренного) определялась атрофия ткани слезной железы. Признаки облитерирующего флебита были обнаружены в 3 наблюдениях IgG4-связанного дакриоаденита (рис. 19), у 2 пациенток определелся необлитерирующий флебит. Абсолютное количество плазматических клеток варьировало от 65 до 132 в 1 ПЗБУ и в среднем достигало 101,7±25,8 в 1 ПЗБУ.

Для подтверждения диагноза IgG4-связанного дакриоаденита во всех наблюдениях было проведено иммуногистохимическое исследование. Во всех наблюдениях в воспалительном инфильтрате были выявлены как CD20+ В-лимфоциты в виде лимфоидных скоплений и фолликулов, так и CD3+ Т-лимфоциты, расположенные диффузно и в скоплениях по периферии фолликулов (рис. 20). CD138+ плазматические клетки были выявлены в количестве до 91,9±26,2 в 1 ПЗБУ (варьировало от 53 до 124 клеток в ПЗБУ). Количество IgG+ плазматических клеток составило в среднем 90,3±26,2 в 1 ПЗБУ, при этом IgG4+ плазматические клетки (рис. 21) составили до 74,2±12,5% всех IgG+ плазматических клеток, а соотношение IgG4+/CD138+ клеток варьировало от 52,7 до 94,1% (среднее 73±12,4%).

Среди 5 наблюдений поражений слезных желез, не связанных с IgG4 у 4 пациентов имел место неспецифический дакриоаденит, у 1 пациентки – синдром Шегрена. Среди пациентов было 3 женщины и 1 мужчина. Возраст пациентов варьировал от 39 до 61 года и в среднем составил 50,7±9,7 лет. При неспецифическом дакриоадените определялось увеличение слёзной железы, она была уплотнена и малоболезненна при пальпации, кроме того в 3 наблюдениях имела место лёгкая гиперемия конъюнктивы и поверхностная инъекция сосудов склеры. В 2 наблюдениях также был отмечен небольшой птоз на стороне поражения. Движения глаза не были нарушены во всех наблюдениях. При синдроме Шегрена пациентка предъявлял жалобы на сухость глаз, ощущение песка в глазах, сухость полости рта. В крови у нее были выявлены антиядерные антитела.

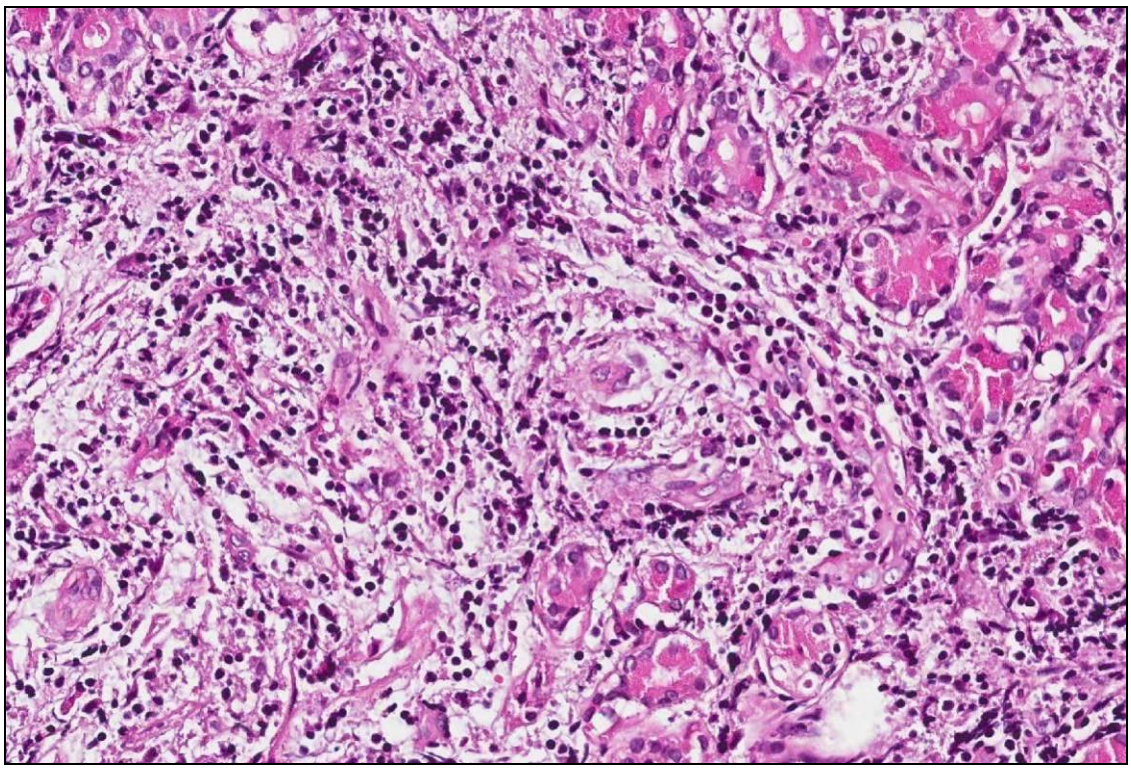

Рис. 18. Воспалительная инфильтрация, атрофия аинусов и замещение ткани слезной железы фиброзом. Окраска гематоксилином и эозином, х100

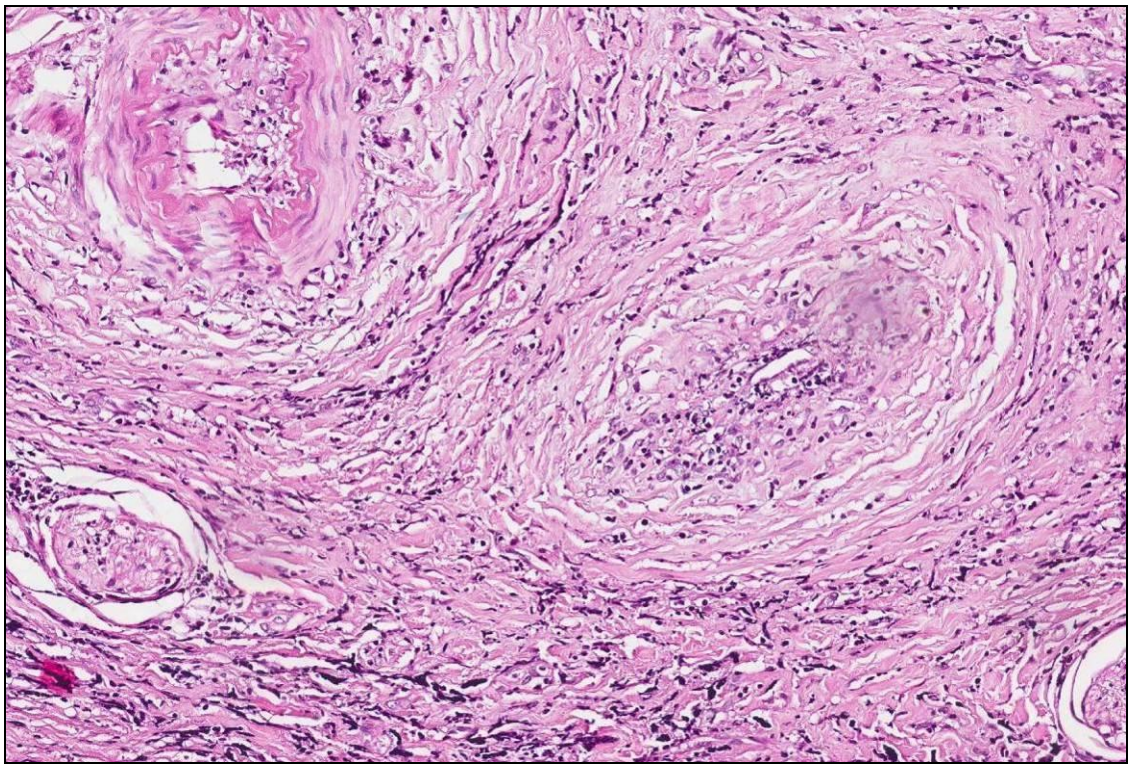

Рис. 19. Воспалительный преимущественно плазмоклетчоный инфильтрат стенок сосудов с облетерацией просвета вены. Окраска гематоксилином и эозином, х100.

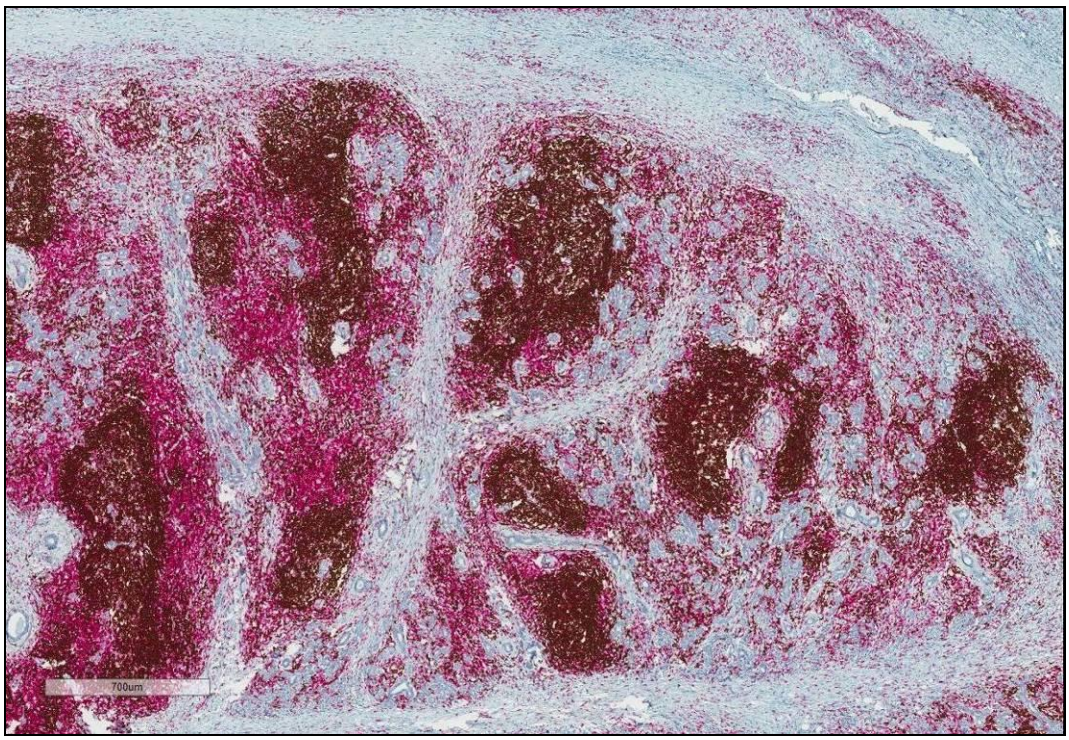

Рис. 20. CD3+/CD20+ клетки в инфильтрате слезной железы, иммунногистохимический метод, х 100

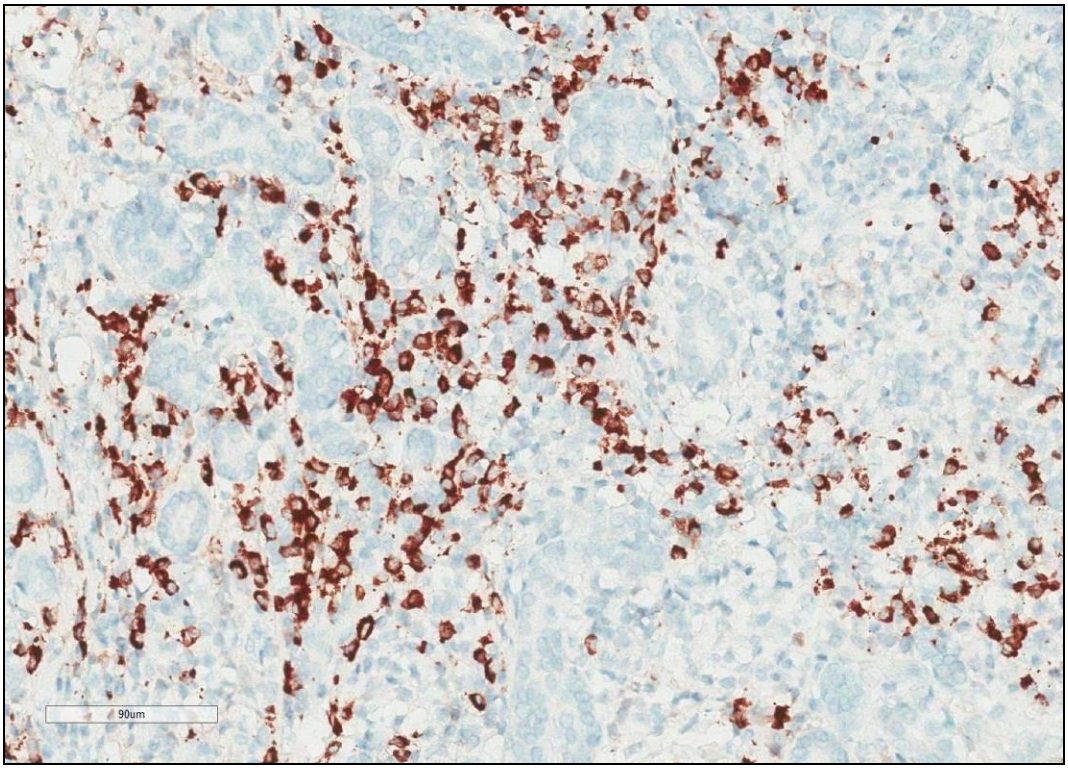

Рис. 21. IgG4+ плазматические клетки в воспалительном инфильтрате слезной железы, иммунногистохимический метод, х200

При макроскопическом исследовании наибольший размер слезной железы варьировал от 1,2 см до 3,4 см, на разрезе поверхность ее была сероватой дольчатого вида. При синдроме Шегрена размер железы составил 1,5х1,5х1,3 см, на разрезе она была восковидной.

При гистологическом исследовании в наблюдениях хронического неспецифического сиалоаденита определялась выраженная атрофия долек железы на фоне умеренного диффузного фиброза и гиалинизации стромы. Признаки вихреобразного фиброза и облитерирующего флебита во всех наблюдениях отсутствовали. У 2 пациентов был выявлен необлитерирующий флебит. При синдроме Шегрена отмечалась умеренно выраженная атрофия долек железы, выраженный распространенный фиброз без признаков вихреобразности, очаговая лимфоцитарная инфильтрация, местами с формированием фолликулов с центрами размножения, а также со скоплениями плазматических клеток в периферических отделах лимфоидных фолликулов.

При иммуногистохимическом исследовании во всех наблюдениях неспецифического дакриоаденита в воспалительном инфильтрате были выявлены как CD20+ В-лимфоциты в виде лимфоидных скоплений и фолликулов, так и CD3+ Т-лимфоциты, расположенные диффузно и в скоплениях по периферии фолликулов. CD138+ плазматические клетки были выявлены в количестве от 1 до 9 в 1 ПЗБУ (среднее 5±2,7 клетки в ПЗБУ), что было на 94,6% меньше при IgG4-связанном дакриоадените ($p<0,01$). Количество IgG+ плазматических клеток составило в среднем 4,9±2,8 в 1 ПЗБУ, при этом IgG4+ плазматические клетки были единичными. При синдроме Шегрена количество CD138+ плазматических клеток составило 89±9,2 в 1 ПЗБУ, что было всего на 3,2% меньше чем при при IgG4-связанном дакриоадените ($p=1$) (рис. 22,23). При этом количество IgG+ Плазматических клеток варьировало от 75 до 97 клеток в 1 ПЗБУ (среднее 87,3±11,2 клетки). Среднее количество IgG4+ плазматических клеток – от 2 до 4 в ПЗБУ (среднее 3±1 клетки в ПЗБУ) (рис. 24, 25).

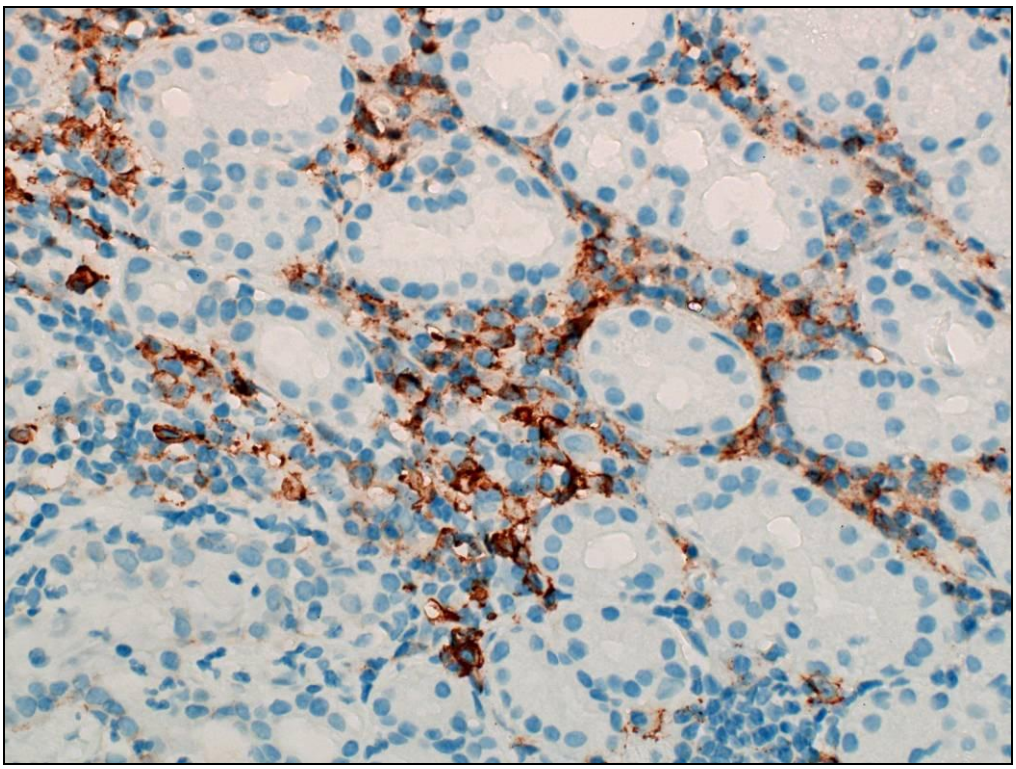

Рис. 22. CD138+ плазматические клетки в воспалительном инфильтрате слезной железы при синдрома Шегрена, иммунногистохимический метод, х400

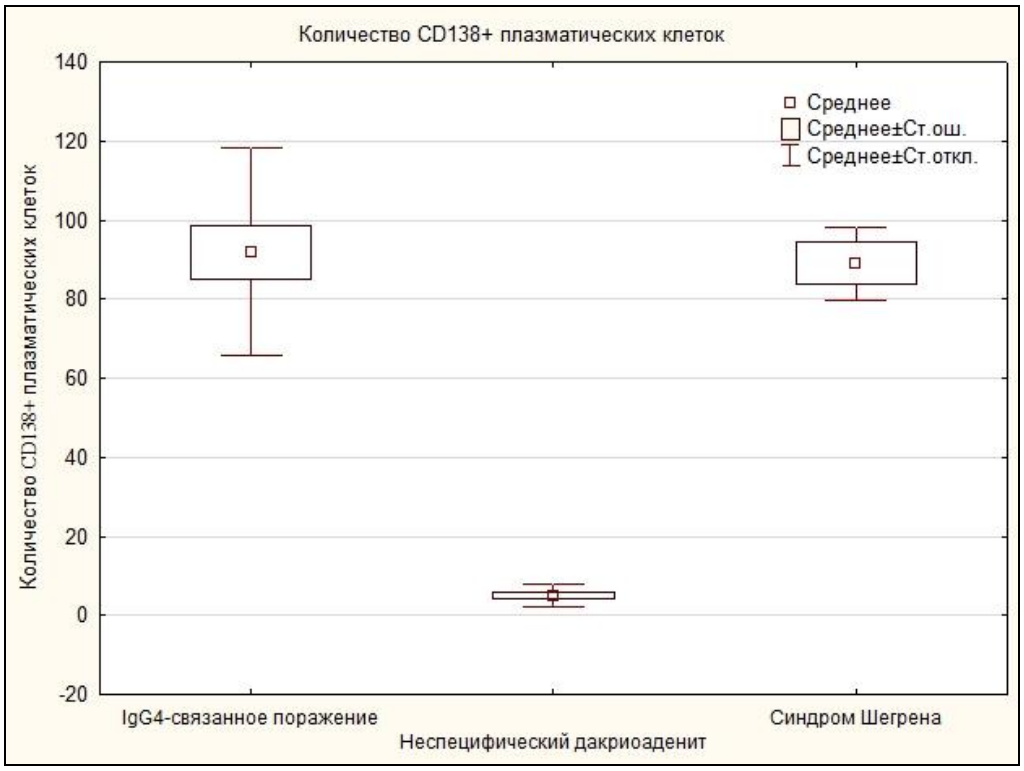

Рис. 23. CD138+ плазматические клетки в воспалительном инфильтрате слезных желез.

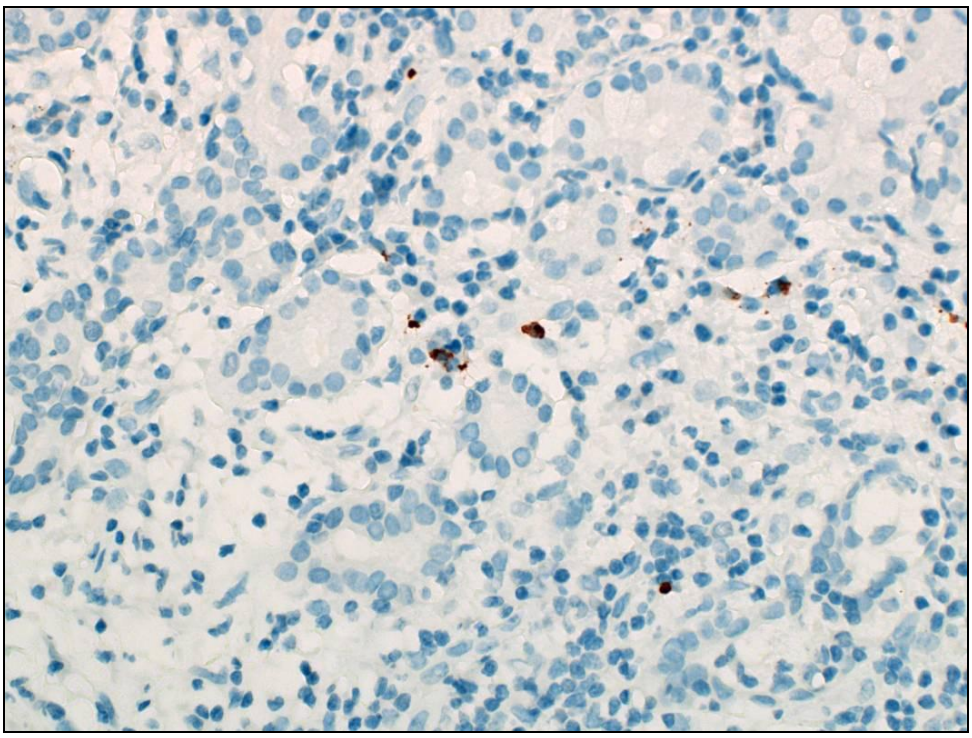

Рис. 24. Единичные IgG4+ плазматические клетки в воспалительном инфильтрате слезной железы при синдроме Шегрена, иммунногистохимический метод, х400

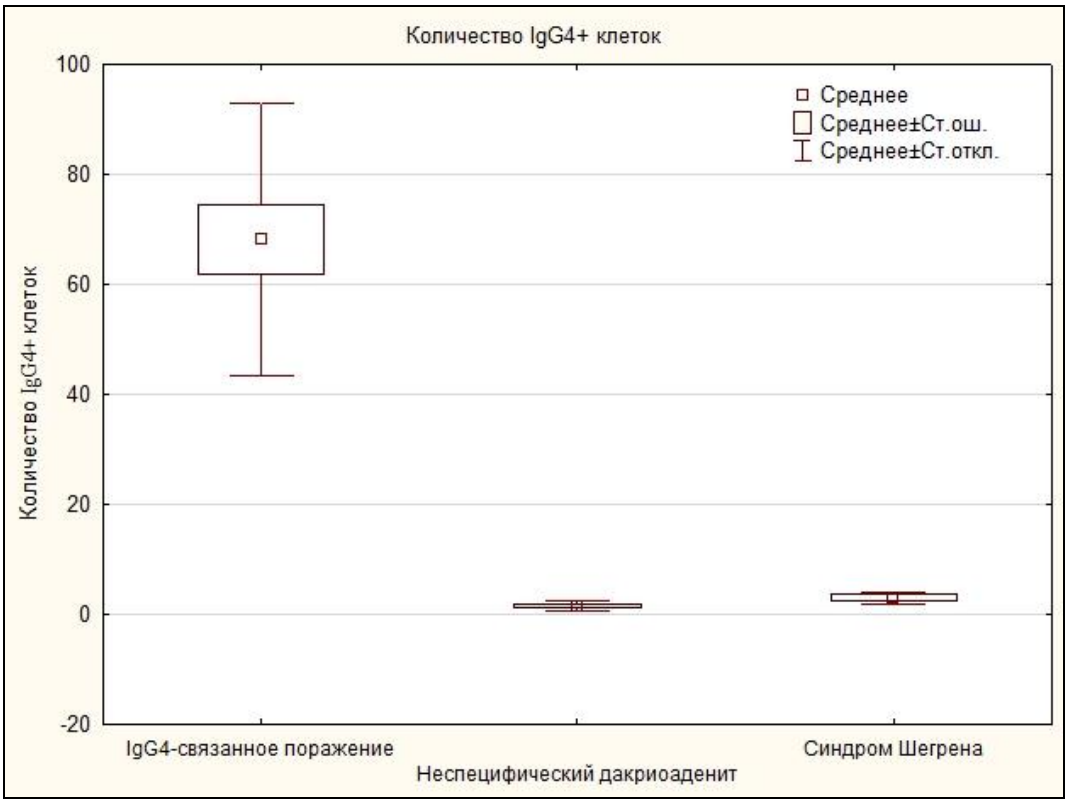

Рис. 25. IgG4+ плазматические клетки в воспалительном инфильтрате слезных желез.

Поражение мягких тканей стенки глазницы.

Редкой формой IgG4-связанной болезни с поражением органов головы и шеи является вовлечение в патологический процесс стенки глазницы, которое мы наблюдали у 2 пациентов 54 и 62 лет. У 3 пациентов в возрасте от 47 до 61 года (средний возраст 54,6±7,1 лет) имело место не связанное с IgG4 поражение мягких тканей глазницы (идиопатическое воспаление мягких тканей глазницы). Все пациенты предъявляли жалобы на периодические боли в височной области, не связанные со временем суток и плохо купирующиеся ненаркотическими анальгетиками; а также на «выпячивание» глаза. В 2 наблюдениях имело место правостороннее поражение, в 3 – левостороннее. При МРТ органов головы и шеи во всех наблюдениях было выявлено объемное образование, объем которого варьировал от 254 до 400 мл в области стенок глазницы с вовлечением крылонебной и височной ямок, а также с поражением пазухи клиновидной кости.

В обоих наблюдениях IgG4-связанного поражения мягких тканей глазницы пациентам была выполнена диагностическая инцизионная биопсия; присланные на исследование фрагменты были представлены сероватой плотной тканью без очаговых образований. При гистологическом исследовании в наблюдениях IgG4-связанного поражения мягких тканей глазницы определялась волокнистая соединительная ткань с выраженной диффузной инфильтрацией плазмоцитами и лимфоцитами с примесью немногочисленных эозинофилов, а также выраженный фиброз, у 1 пациента «вихреобразного» вида (рис. 26). В 1 наблюдении также были отмечены признаки облитерирующего флебита. Количество плазматических клеток в 1 ПЗБУ варьировало от 101 до 123 и в среднем составило 113,5±7,8 клеток.

Двум пациентам с идиопатическим воспалением мягких тканей глазницы была выполнена диагностическая инцизионная биопсия, у одного пациента во время операции ткань образования была направлена на срочное

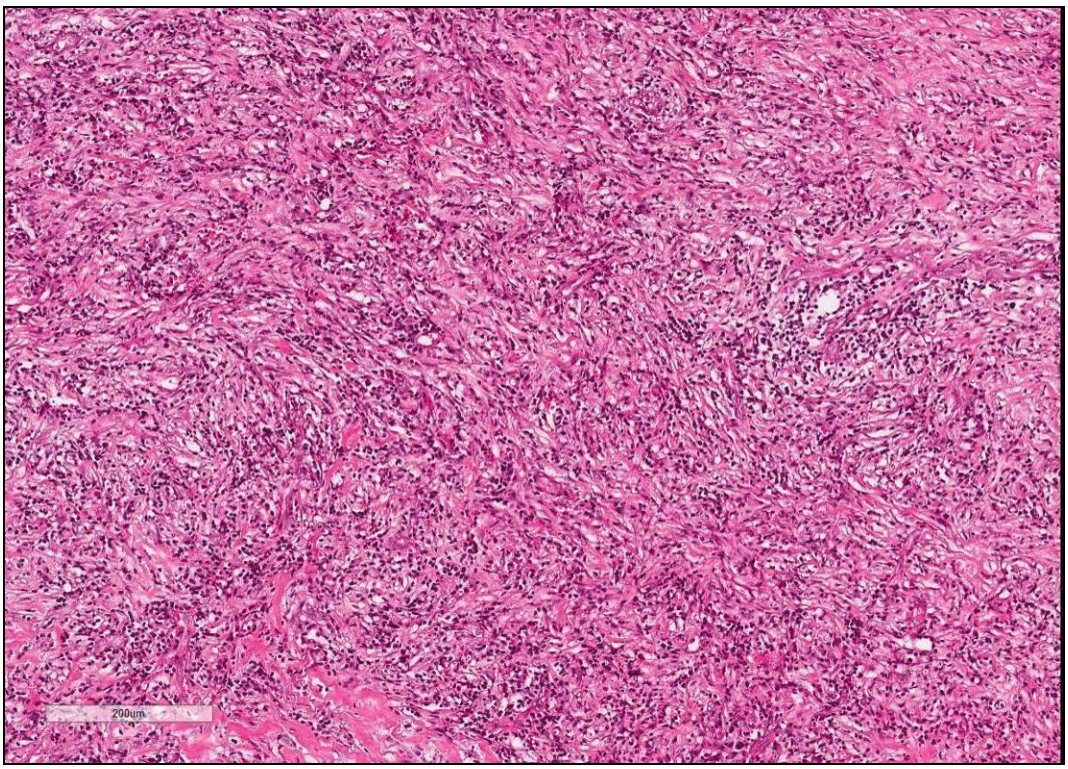

Рис. 26. Лимфоплазмоцитарная инфильтрация и вихреобразный фиброз псевдоопухоли орбиты. Окраска гематоксилином и эозином, х100.

гистологическое исследование. Во всех трех наблюдениях при гистологическом исследовании были выявлены фрагменты волокнистой соединительной ткани с диффузной выраженной в 2 наблюдениях и умеренной в 1 наблюдении воспалительной инфильтрацией лимфоцитами с примесью немногочисленных плазмоцитов (от 3 до 12 клеток в ПЗБУ, в среднем 6,7±3,5 клеток) и единичных эозинофилов. Фиброз был очаговым умеренно выраженным. Признаки «вихреобразного» фиброза и облитерирующего флебита отсутствовали во всех наблюдениях. В 1 наблдении имел место необлитерирующий флебит.

При иммуногистохимическом исследовании в воспалительном инфильтрате при IgG4-связанном поражении мягких тканей глазницы CD138+ плазматические клетки были выявлены в количестве от 89 до 101 в 1 ПЗБУ (среднее количество клеток 92,5±11,8) (рис. 27), а количество IgG+ плазматических клеток составило 91,7±12,4 в 1 ПЗБУ. При этом IgG4+

плазматические клетки в среднем составляли 89,2±9% от всех IgG+ плазматических клеток. Количество CD138+ плазматических клеток при идиопатическом воспалением мягких тканей глазницы варьировало от 2 до 11 клеток 1 ПЗБУ. Среднее количество IgG составило 5,1±2,6 клетки в ПЗБУ, количество IgG4+ плазматических клеток варьировало от 0 до 3 и в среднем составило – 1,3±1 клетки в 1 ПЗБУ.

Обоим пациентам, у которых было диагностировано IgG4-СБ с поражением мягких тканей глазницы, было назначено лечение глюкокортикоидами. Через 2-4 недели после начала лечения при контрольном МРТ исследовании органов головы и шеи было отмечено уменьшение размеров образований.

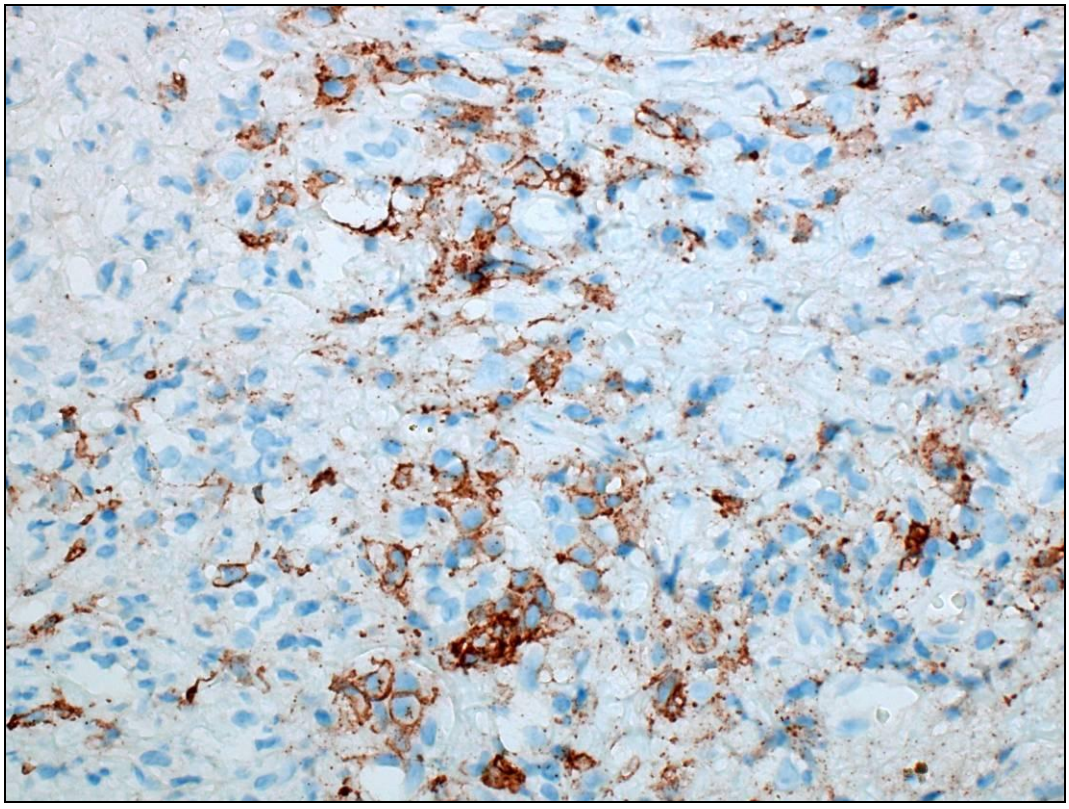

Рис. 27. CD138+ плазматические клетки в воспалительном инфильтрате мягких тканей орбиты при IgG4-связанном поражении, иммунногистохимический метод, х400

Поражение слюнных желез

IgG4-связанный склерозирующий сиалоаденит был выявлен у 5 пациентов в возрасте от 45 до 74 лет, средний возраст 61,6±11,1 лет. Среди пациентов было 4 женщины и 1 мужчина Пациенты предъявляли жалобы на наличие болезненной припухлости в области нижней челюсти справа (3 наблюдения) или слева (2 наблюдения). В 2 наблюдениях оно сопровождалось болевым синдромом. При лучевых методах исследования определялось гетерогенное образование, размерами от 1,5х1,5х1,2 см до 2,8х2,5х1,5 см, расположенное в области подчелюстной слюнной железы. В связи с невозможностью полностью исключить новообразование подчелюстной слюнной железы, всем пациентам была выполнена операция экстирпации слюнной железы.

При макроскопическом исследовании присланные образования имели неправильную форму, бугристый вид. Размер их варьировал от 1,4х1,3х1 см до 3,5х3,0х2,5 см. На разрезе в 2 наблюдениях образования были представлены дольчатого вида желтовато-розоватой тканью с прослойками белесоватой ткани, в 3 наблюдениях на фоне дольчатой серо-розовой ткани определялись крупные участки серовато-белесоватой ткани.

При гистологическом исследовании в ткани слюнной железы на фоне сохранной дольковой структуры с очаговой атрофией ацинусов определялась выраженная крупноочаговая инфильтрация лимфоцитами и плазмоцитами, местами с образованием лимфоидных фолликулов с центрами размножения. В воспалительных инфильтратах присутствовало небольшое количество эозинофилов (от 2 до 12 клеток, в среднем 6,8±3,4 клеток). В 2 наблюдениях определялся умеренно выраженный фиброз, при этом фиброзные прослойки распространялись между дольками железы (рис. 28), в 3 наблюдениях отмечался выраженный крупноочаговый фиброз. Необходимо отметить, что во всех наблюдениях фиброз характеризовался «вихреобразным» рисунком.

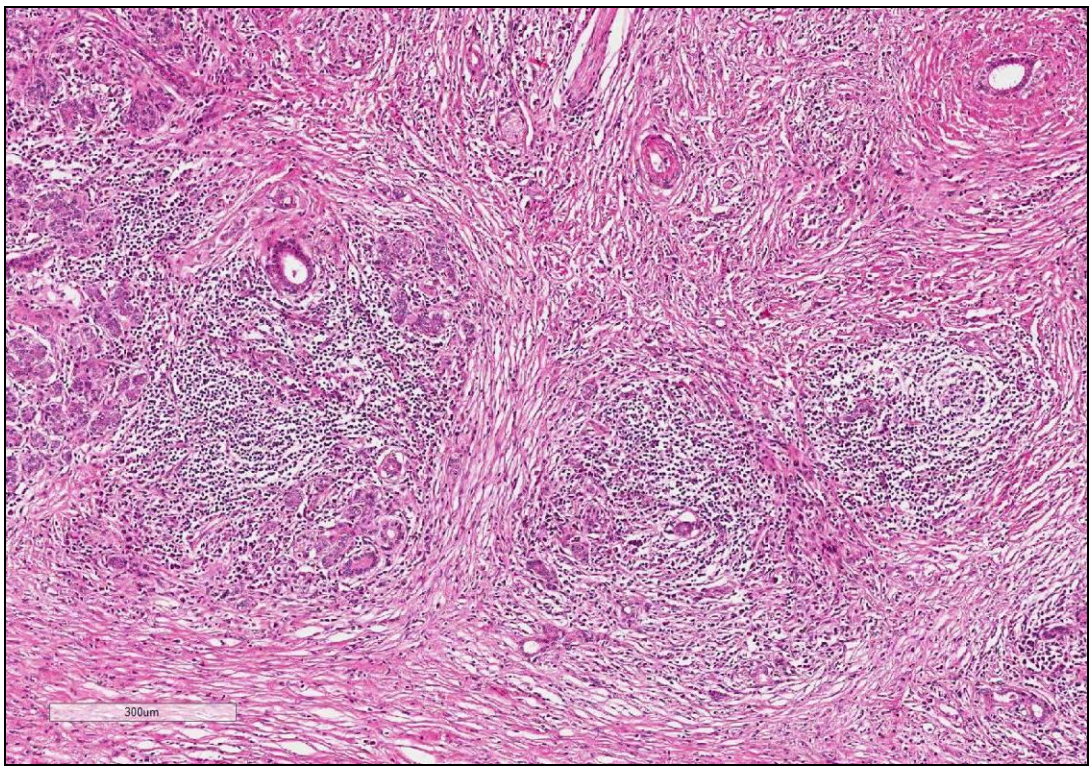

Рис. 28. Лимфоплазмоцитарная инфильтрация и
фиброз ткани слюнной железы.
Окраска гематоксилином и эозином, х100

В 3 наблюдениях имел место облитерирующий флебит, в 2 – необлитерирующий. Количество плазматических клеток в 1 ПЗБУ варьировало от 73 до 132 и в среднем составило 101±21,1 клеток.

При иммуногистохимическом исследовании в лимфоцитарном инфильтрате были выявлены CD138+ плазматические клетки в количестве от 65 до 123 в 1 ПЗБУ (среднее – 91,7±20,6 клетки); CD3+/CD20+ клетки в инфильтрате. Количество IgG+ плазматических клеток составило варьировало 89,2±20,8 клеток ПЗБУ. При этом IgG4+ плазматические клетки составляли в среднем 77,5±12,9% среди всех плазматических клеток (рис. 29).

В группу сравнения были отобраны 4 наблюдения хронического неспецифического (лимфоэпителиального) сиалоаденита. В 3 наблюдениях заболевание было выявлено у женщин, в 1 наблюдении у мужчины. Возраст пациентов колебался от 39 до 61 года (средний возраст 50,8±9,7 лет). Во всех

наблюдениях было отмечено правостороннее поражение, в 3 из них была поражена подчелюстная и в 1 наблюдении – околоушная слюнная железа. Единственной жалобой всех пациентов было наличие безболезненной припухлости в области нижней челюсти или задней части щеки. При лучевых методах исследования во всех наблюдениях было выявлено диффузное увеличение вовлеченной слюнной железы. В 3 наблюдениях с поражением подчелюстных желез пациентам была выполнена экстирпация железы, в наблюдении с поражение околоушной железы – диагностическая биопсия.

При макроскопическом исследовании размер подчелюстных слюнных желез варьировал от 1,8х1,5х1,5 см до 2,2х1,5х1,2 см, на разрезе ткань их была однородной серовато-розовой. При гистологическом исследовании во всех наблюдения неспецифического сиалоаденита была отмечена выраженная атрофия ацинусов, диффузная лимфоцитарная с примесью плазматических клеток в количестве от 10 до 32 в 1 ПЗБУ воспалительная

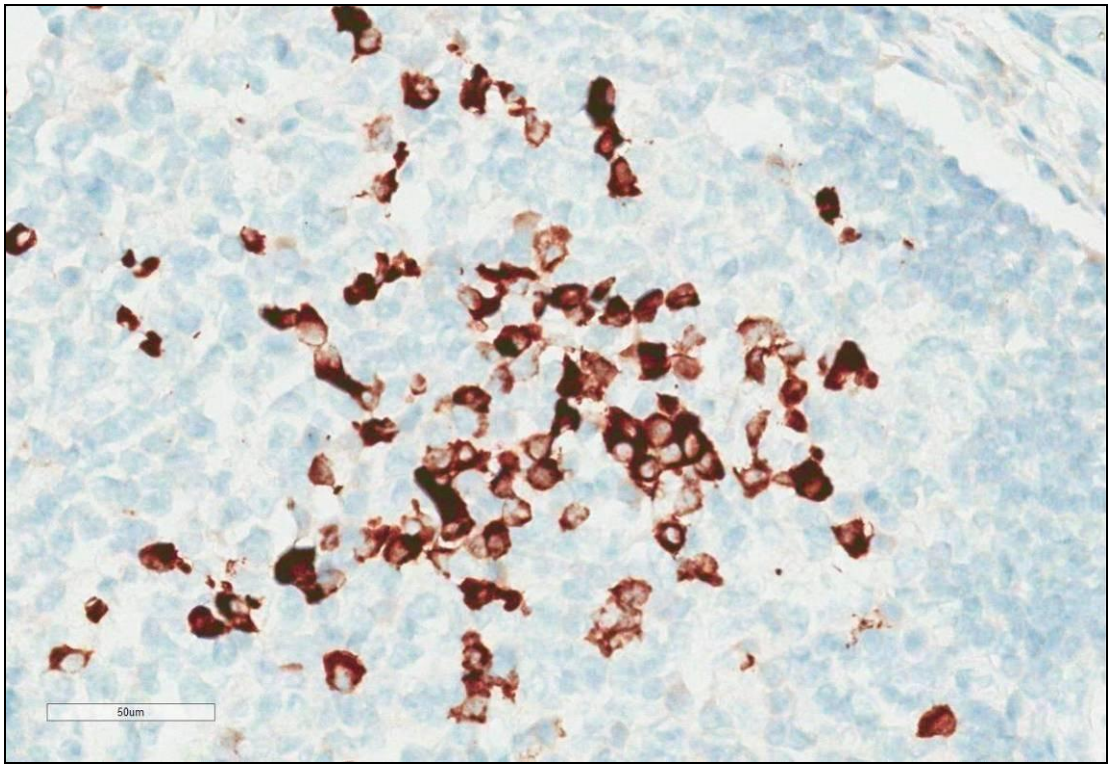

Рис. 29. IgG4+ плазматические клетки в воспалительном инфильтрате слюнной железы при IgG4-связанном сиалоадените, иммунногистохимический метод, х400

инфильтрация с формированием перипротоковых лимфоцитарных инфильтратов и наличием внутриэпителиальных лимфоцитов в эпителии протоков.

При иммуногистохимическом исследовании количество CD138+ плазматические клетки в лимфоцитарном инфильтрате было в 4,9 раза меньше, чем при IgG4-связанном сиалоадените ($p<0,01$) (рис. 30) и варьировало от 11 до 32 в 1 ПЗБУ, среднее количество IgG+ плазматических клеток составило 16,9±6,9 клеток 1 ПЗБУ. IgG4+ плазматические клетки были немногочисленны, их количество колебалось от 1 до 6 клеток в ПЗБУ, что составило 16,3±8,35% от всех IgG+ плазматических клеток и было на 96% меньше, чем при IgG4-связанном сиалоадените ($p<0,01$) (рис. 31).

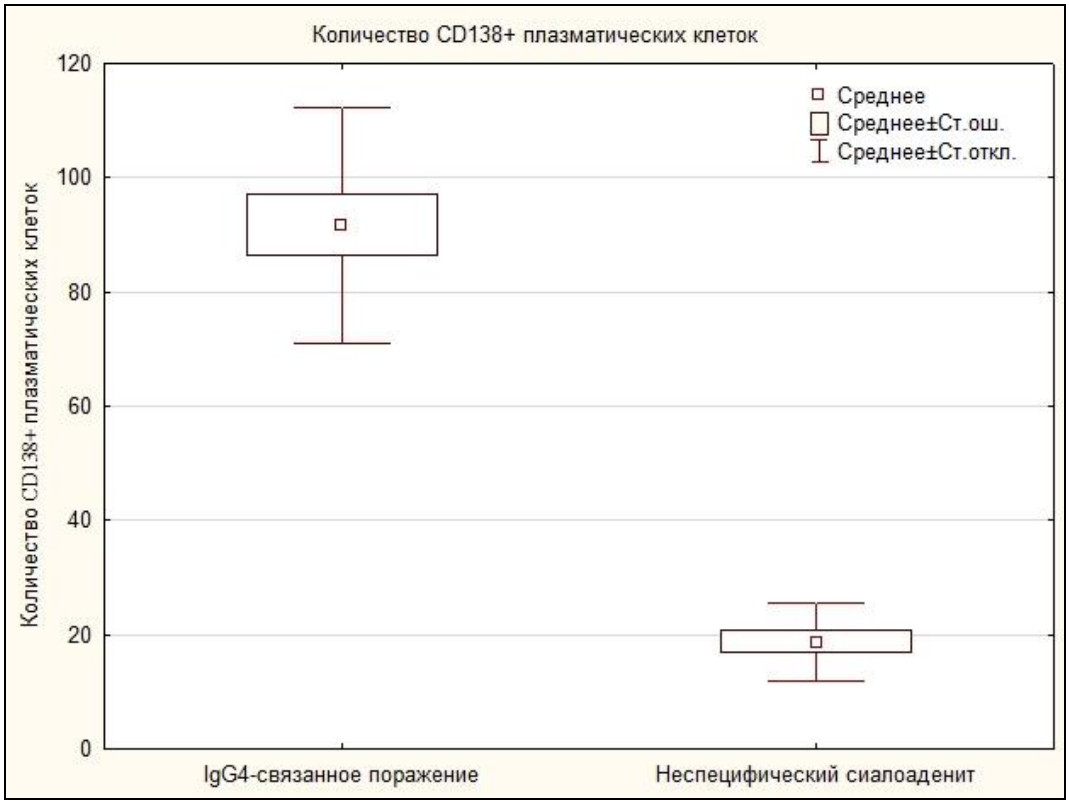

Рис. 30. CD138+ плазматические клетки в воспалительном инфильтрате слюнных желез

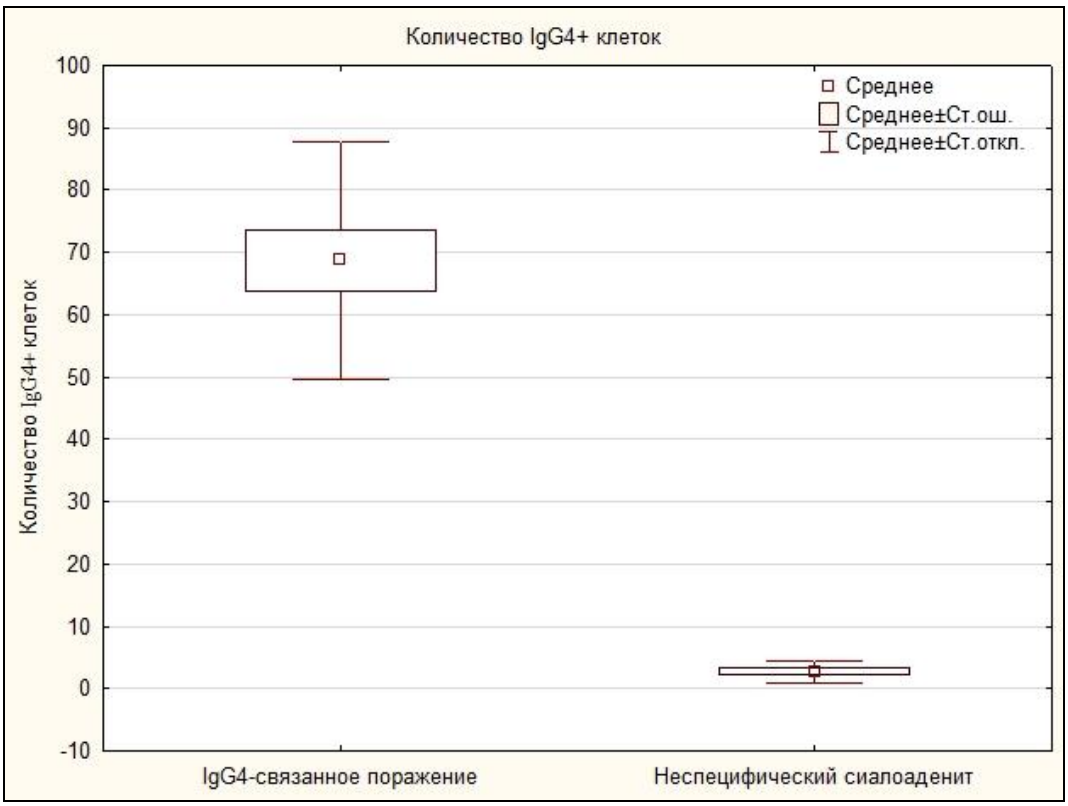

Рис. 31. IgG4+ плазматические клетки в воспалительном инфильтрате слюнных желез

Поражение щитовидной железы

У 4 пациентов заболевание было представлено IgG4-связанным тиреоидитом. Из них 2 пациента были мужского и 2 – женского пола, средний возраст их составил 55,3±3,7 лет (варьировал от 51 до 60 лет). Во всех наблюдениях пациенты предъявляли жалобы на наличие безболезненного объемного образования на шее в проекции щитовидной железы. При УЗИ определялось увеличение щитовидной железы, ткань ее была гетерогенной. В 2 наблюдениях в структуре железы выявлялись гипоэхогенные узлы.

Все пациентам была выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы, по результатам которой в трех наблюдениях был поставлен диагноз аутоиммунного тиреоидита, а в одном наблюдении – папиллярного рака щитовидной железы. Всем пациентам была выполнена тиреоидэктомия.

При макроскопическом исследовании операционного материала масса щитовидной железы варьировала от 67 до 93 г (в среднем 77,3±8,6 г), поверхность ее была гладкой, капсула интактная без четких границ с окружающими мягкими тканями, консистенция плотная. На разрезе ткань щитовидной железы во всех наблюдениях была сероватого цвета, бугристая, без четко отчерченных узлов.

При гистологическом исследовании во всех наблюдениях в ткани щитовидной железы на фоне атрофии фолликулов определялась выраженная диффузная и крупноочаговая лимфоцитарная инфильтрация с лимфоидными фолликулами (рис.32), в 2-х наблюдениях в воспалительном инфильтрате также присутствовали эозинофилы; во всех наблюдениях определялся выраженный диффузный вихреобразный фиброз щитовидной железы (рис. 33). В 2 наблюдениях фиброз и воспалительная инфильтрация распространялись необлитерирующего флебита. Количество

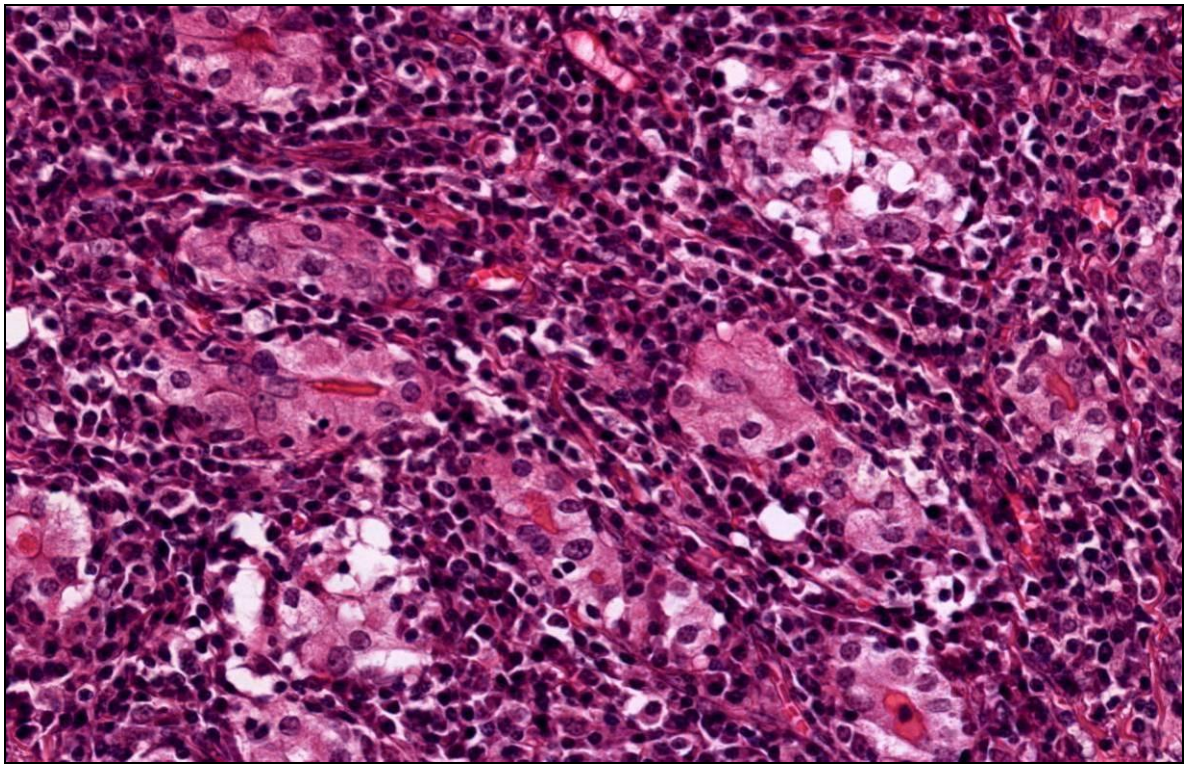

Рис. 32. Выраженная диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация ткани щитовидной железы. Окраска гематоксилином и эозином, х400

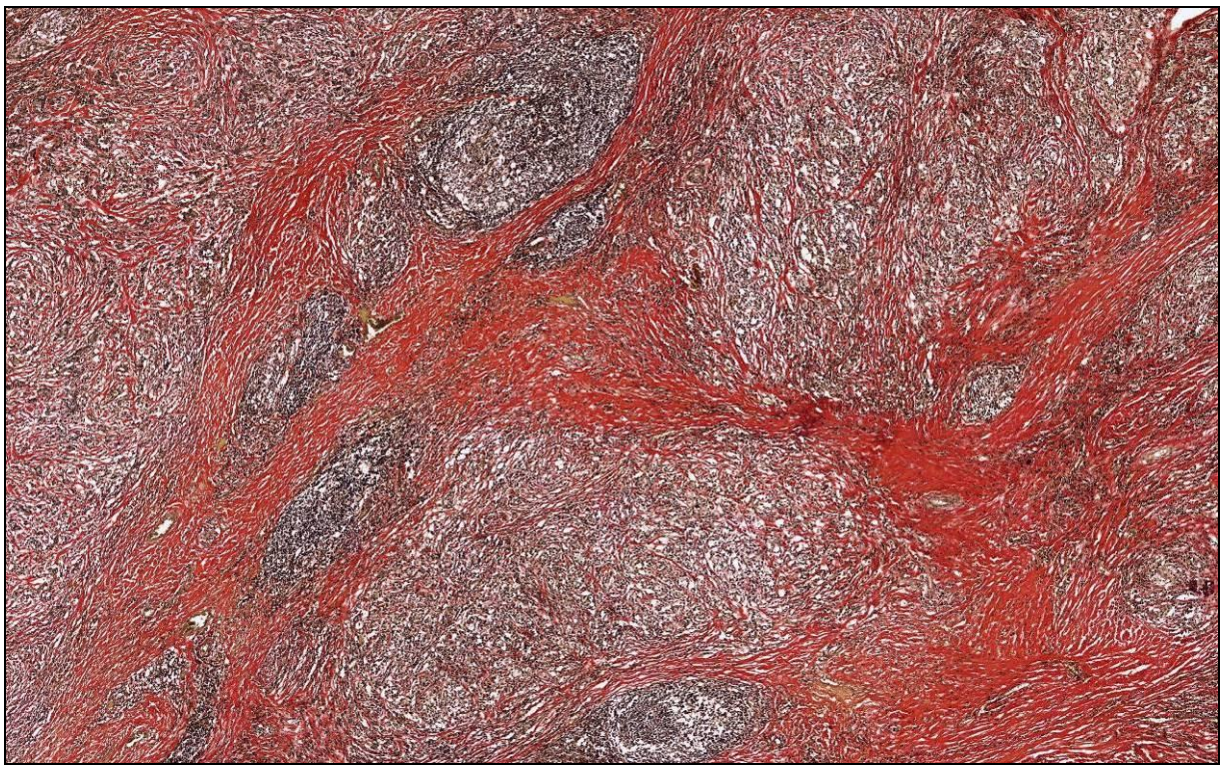

Рис. 33. Крупноочаговый фиброз с очаговым «вихреобразным» рисунком. Окраска по Ван Гизон, х100

плазматических клеток в 1 ПЗБУ варьировало от 128 до 174 клеток в ПЗБУ и в среднем достигало 150,3±15,2 клеток. При исследовании отдельно присланных лимфатических узлов в 2 наблюдениях выявлены умеренно-выраженные признаки реактивной лимфаденопатии, в одном наблюдении – диффузный склероз лимфатического узла и его плазматизация.

При иммуногистохимическом исследовании в лимфоцитарном инфильтрате были выявлены CD138+ плазматические клетки в количестве от 99 до 151 в 1 ПЗБУ (в среднем 122,7±19,3 клетки). Количество IgG+ плазматических клеток составило 111,2±11,9 клеток в 1 ПЗБУ. При этом IgG4+ плазматические клетки в среднем составили 64,1±8,2% от всех IgG+ плазматических клеток (рис. 34), а соотношение IgG4+/CD138 варьировало от 47 до 71,6%.

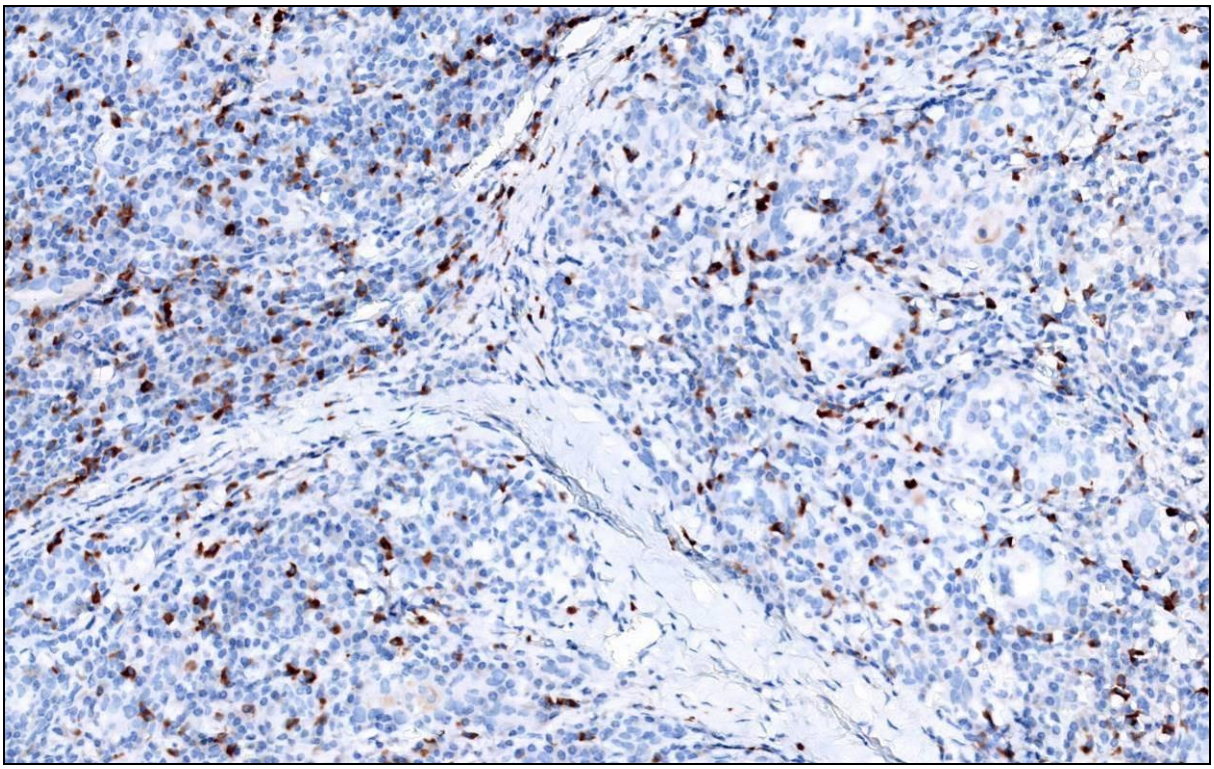

Рис. 34. IgG4+ плазматические клетки в воспалительном инфильтрате щитовидной железы, иммунногистохимический метод, х200

В ткани лимфатического узла также определялись многочисленные CD138+ плазматические клетки, при этом IgG4+ плазматические клетки составили более 50% всех IgG+ плазматических клеток.

Таким образом, во всех наблюдениях было сделано заключение о наличии IgG4-связанного аутоиммунного тиреоидита.

Для сравнения были отобраны препараты 3 пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, не связанным с IgG4. Все пациенты были женского пола в возрасте от 43 до 62 лет (средний возраст 53,6±9,7 лет). При макроскопическом исследовании щитовидная железа диффузно увеличена, без узловых образований. На разрезе ткань железы однородная, коричнево-желтая, без очаговых образований. В 1 наблюдении определялся междолевой фиброз. При микроскопическом исследовании на фоне выраженной атрофии фолликулов в 3-х наблюдениях отмечалась выраженная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов с

центрами размножения. Атрофия фолликулов. В 1 наблюдении – гиперплазия фолликулов с крупными клетками фолликулярного эпителия. Многочисленные клетки Гюртля. В 2 наблюдениях отмечался умеренно-выраженный, в 1 – выраженный фиброз в пределах капсулы железы, без признаков завихрения. Признаки облитерирующего флебита отсутствовали во всех наблюдениях. Количество плазматических клеток варьировало от 89 до 105 в 1 ПЗБУ и в среднем составило 100,2±5,3 клетки.

При иммуногистохимическом исследовании в лимфоцитарном инфильтрате были выявлены CD138+ плазматические клетки в количестве от 79 до 110 в 1 ПЗБУ (в среднем 91±8,7 клетки). Количество IgG+ плазматических клеток составило 74,3±9,5 клеток в 1 ПЗБУ. Количество IgG4+ плазматических клеток варьировало от 4 до 10 в ПЗБУ и в среднем составило 6,9±1,9. Клеток. Соотношение IgG4+/CD138 составило 7,5±1,8%, а соотношение IgG4+/ IgG+ - 9,3±2,5%.

Поражение гортани

В 1 наблюдении имело место IgG4-связанное поражение гортани с развитием ее стеноза. Ввиду редкости подобных поражений приводим это наблюдение.

Пациент 74 лет поступил в ЛОР-клинику МОНИКИ с жалобами на охриплость голоса, затруднение дыхания при физических нагрузках и признаками выраженного стеноза гортани. При осмотре выявлен отек мягких тканей в подчелюстной области и в области гортани, безболезненный при пальпации. При прямой ларингоскопии в области голосовых складок и стенок гортани было выявлено подслизистое объемное образование без четких границ. Была заподозрена злокачественная опухоль гортани, по поводу чего неоднократно были выполнены биопсии различных отделов гортани, однако признаки опухолевого роста во всех биоптатах отсутствовали. В одном из биоптатов выявлен участок веррукозного гиперкератоза слизистой оболочки голосовой связки с выраженной лимфо-

плазмоцитарной инфильтрацией подлежащей соединительнотканной основы и склерозом. Было принято решение о выполнении ларингофиссуры с расширенной биопсией гортани, при которой получены крупные фрагменты ткани. По завершению процедуры пациенту наложена трахеостома.

На патологоанатомическое исследование присланы 4 фрагмента сероватой ткани с участками хрящевой плотности общим размером 2,5х2,0 см и толщиной до 0,3 см. При гистологическом исследовании в ткани гортани и прилежащих мягких тканях определялась выраженная диффузная инфильтрация лимфоцитами и плазмоцитами, выраженный диффузный фиброз с очаговым «вихреобразным» рисунком и переходом на прилежащие к гортани мягкие ткани, включая прилежащую подчелюстную слюнную железу; признаки флебита отсутствовали. Количество плазматических клеток в 1 ПЗБУ достигало 113±2,6. Также имела место реактивная гиперплазия слизистой оболочки гортани, признаки опухолевого роста в исследованном материале отсутствовали.

При иммуногистохимическом исследовании в лимфоцитарном инфильтрате были выявлены CD138+ плазматические клетки в количестве до 90±2 в 1 ПЗБУ; количество IgG+ плазматических клеток составило 87,3±2,5 в 1 ПЗБУ. При этом IgG4+ плазматические клетки составили 68,3±2,1% от всех IgG+ плазматических клеток.

Пациент был выписан из стационара с трахеостомой, дома стал принимать препараты глюкокортикоидов. Через 1,5 месяца после начала приема препаратов состояние пациента значительно улучшилось, явления стеноза гортани регрессировали, однако трахеостому решено было оставить открытой в связи с тем, что у лечащих врачей не было полной уверенности в отсутствии у пациента злокачественного новообразования гортани. Лишь через 6 месяцев после выписки из стационара и лечения кортикостероидами было выполнено закрытие трахеостомы на фоне полной ремиссии заболевания.

3.4. IgG4-связанное поражение кожи

Очень редко IgG4-СБ протекает с преимущественно кожными проявлениями, которые мы наблюдали у 3 пациентов. Все пациенты были мужского пола. Средний возраст пациентов составил 49±12,5 лет. Во всех представленных наблюдениях пациенты предъявляли жалобы на наличие безболезненного медленно растущего одиночного образования различной локализации. Длительность анамнеза заболевания варьировала от 3 недель до 24 недель, в среднем составила 11,7±10,9 недели. Первичный очаг был локализован в области левого предплечья (1 наблюдение) и туловища (2 наблюдения). Форма всех образований была неправильной, размер варьировал от 1,5х1,0 см до 17,0х8,0 см (образование в области предплечья). Все образования незначительно возвышались над поверхностью кожи и представляли собой мелкобугристые участки гиперемии, чередующиеся с бледными участками (рис. 35).

Рис. 35. Изменения при IgG4-связанном поражении кожи.

При гистологическом исследовании во всех наблюдениях была выявлена выраженная крупноочаговая лимфо-плазмоцитарная, преимущественно периваскулярная инфильтрация дермы (рис. 36) с формированием лимфоидных фолликулов с центрами размножения, выраженный фиброз дермы с пролиферацией миофибробластов и переходом на подкожно-жировую клетчатку в одном наблюдении; в 1 наблюдении фиброз имел «вихреобразный» рисунок. Признаки васкулита с облитерацией просвета сосудов имели место в 1 наблюдении, у одного пациента был выявлен необлитерирующий флебит. Количество плазматических клеток в 1 ПЗБУ варьировало от 139 до 206 клеток в 1 ПЗБУ и в среднем составило 168,8±22,3 клетки.

Для исключения опухолевого поражения кожи и подтверждения диагноза IgG4-СБ было проведено иммуногистохимическое исследование. В лимфоцитарном инфильтрате были выявлены как CD20+ В-лимфоциты, так и CD3+ Т-лимфоциты с незначительным преобладанием в инфильтрате CD3+ лимфоцитов; CD138+ плазматические клетки были выявлены в среднем в количестве 162,4±23 в 1 ПЗБУ (рис. 37). CD138+ плазматические клетки содержали легкие цепи иммуноглобулинов как каппа (рис. 38), так и лямбда (рис. 39) в соотношении 2:1. Количество IgG+ плазматических клеток варьировало от 128 до 190 клеток в 1ПЗБУ и в среднем составило 156,1±21,2 в 1 ПЗБУ. При этом соотношение IgG4+/IgG+ плазматических клеток в среднем составило 76,4±21,3%, а соотношение IgG4+/CD138+ клеток достигало 73,5±20,6%. Необходимо отметить, что ни в одном наблюдении количество IgG4+ клеток не достигло необходимого уровня, а именно более 200 клеток в 1 ПЗБУ (рис. 40), установленного Конесенсусом 2011 года. При этом необходимое процентное соотношение IgG4/IgG было достигнуто во всех наблюдениях.

Для сравнения были отобраны 4 пациента, поражения кожи у которых не были связаны с IgG4. Среди пациентов была одна женщина и 3 мужчины,

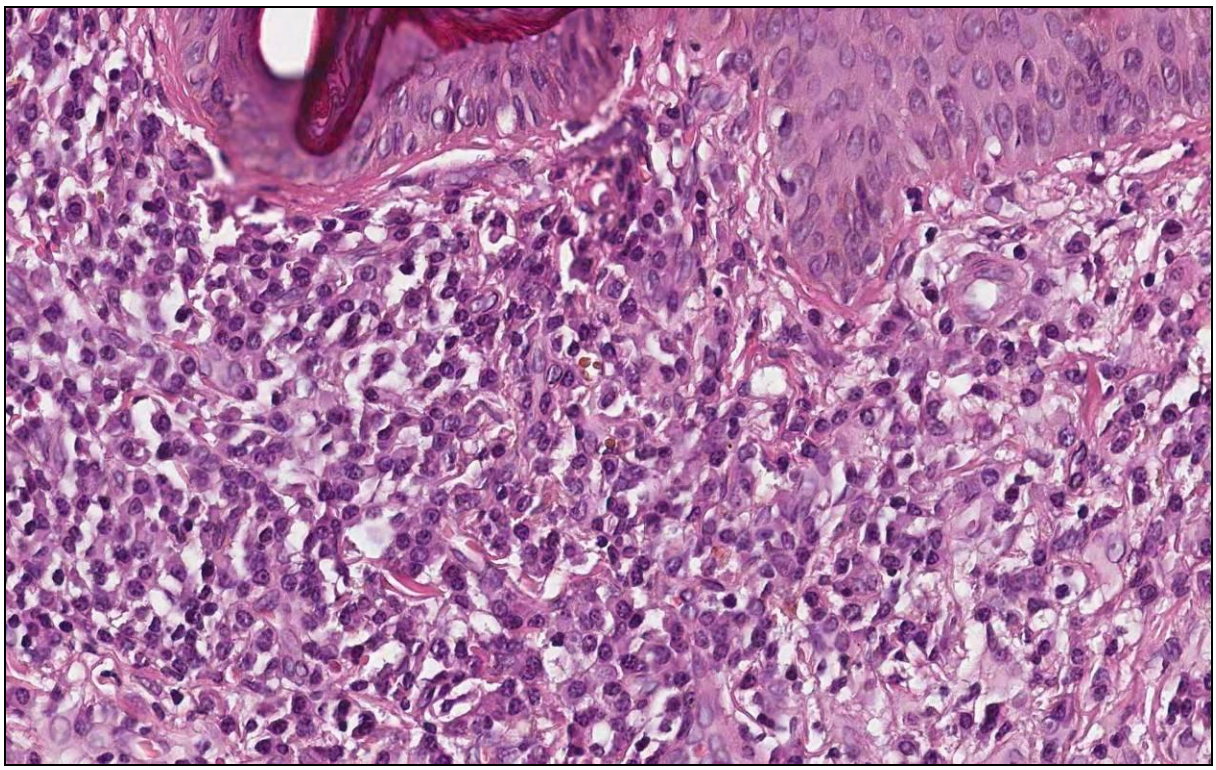

Рис. 36. Выраженная диффузная лимфоплазмоцитарная инфильтрация дермы. Окраска гематоксилином и эозином, х400

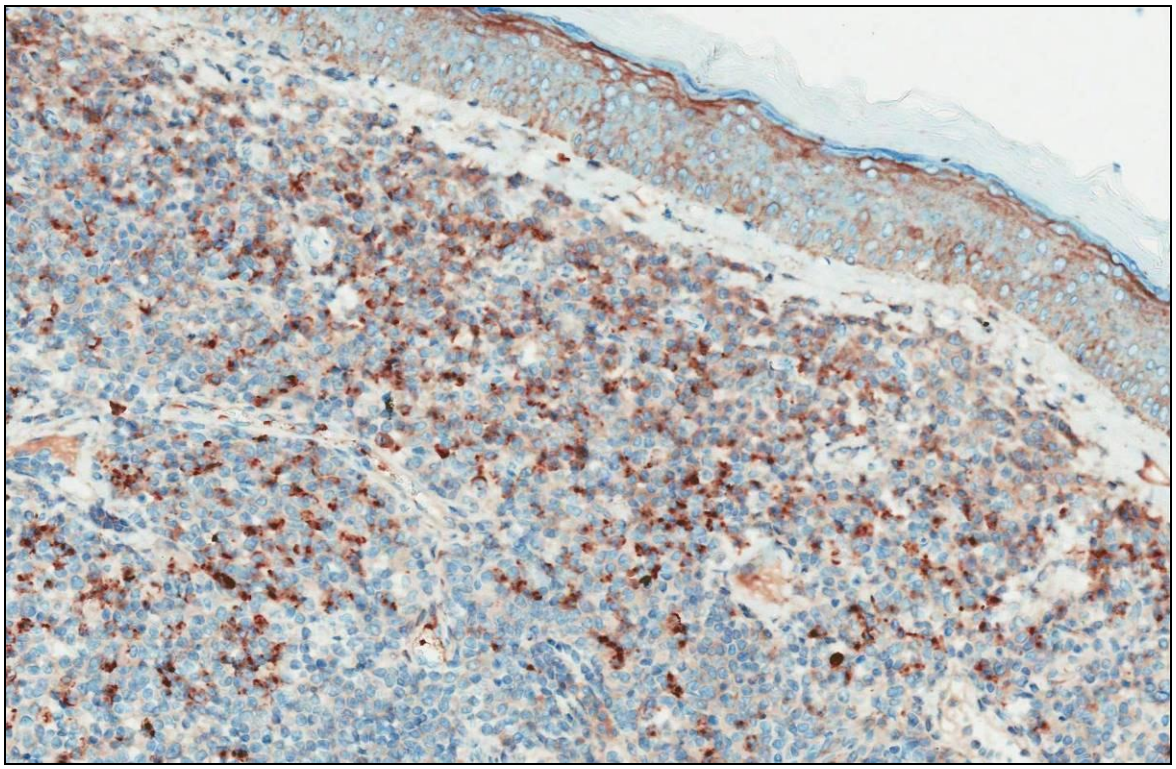

Рис. 37. CD138+ клетки в воспалительном инфильтрате, иммунногистохимический метод, х400

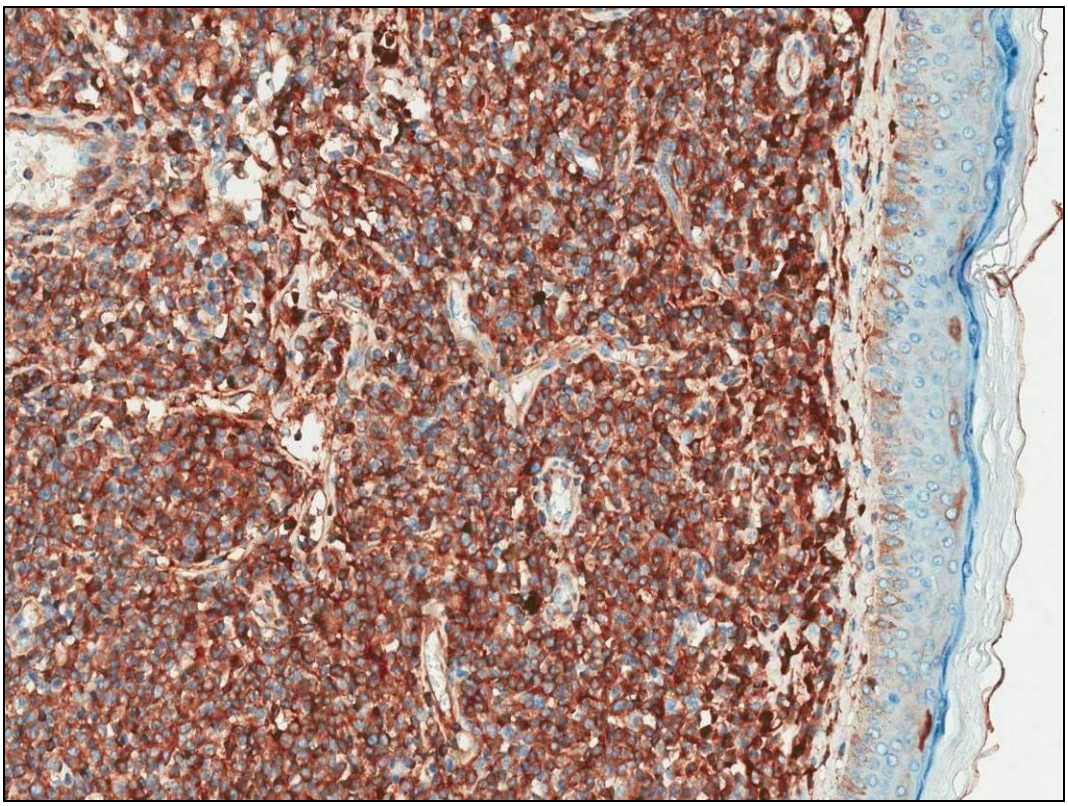

Рис. 38. Kappa в воспалительном инфильтрате, иммунногистохимический метод, х200

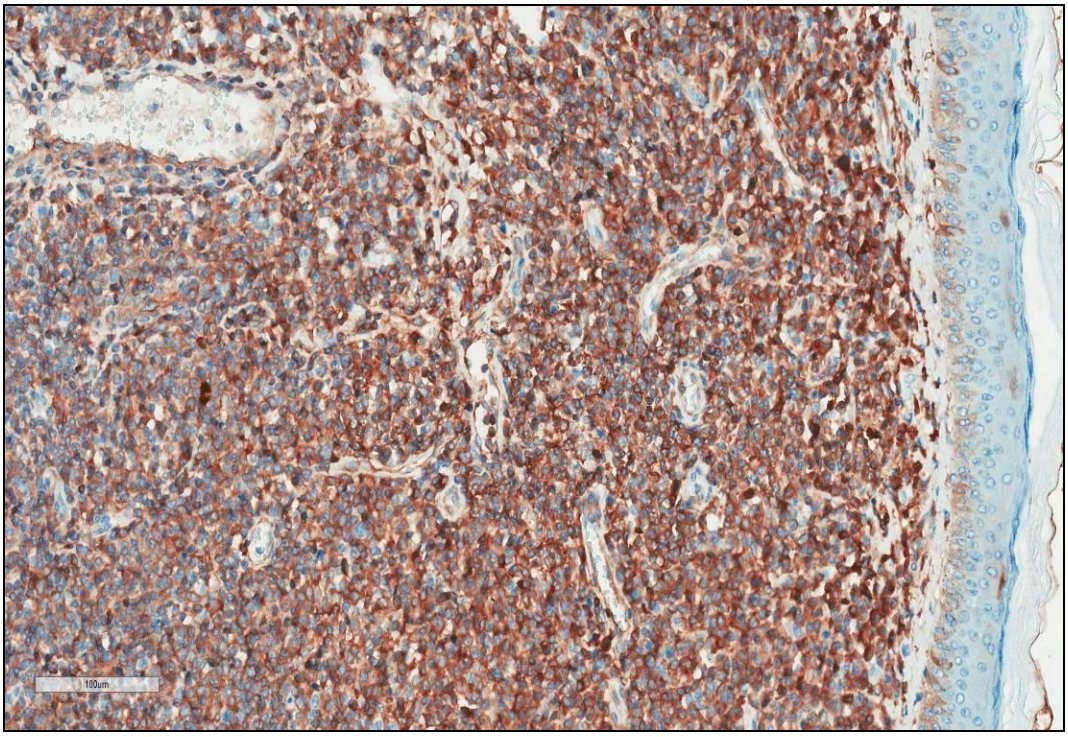

Рис. 39. Lamda в воспалительном инфильтрате, иммунногистохимический метод, х200

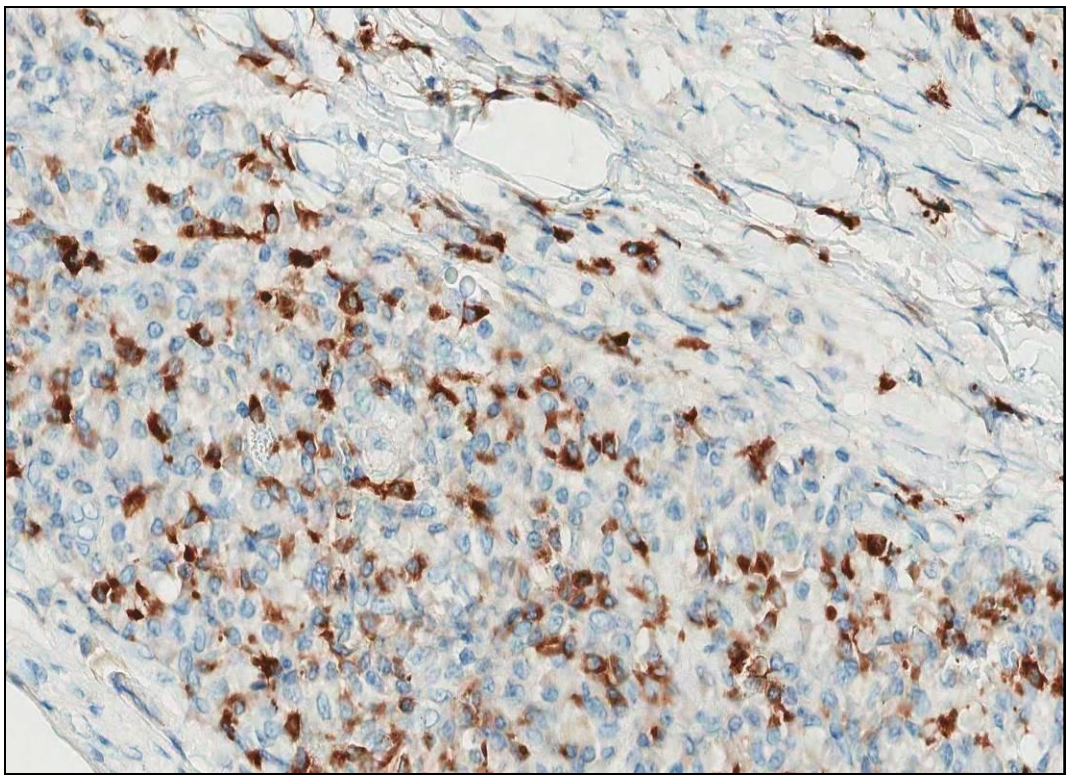

Рис. 40. IgG4+ плазматические клетки в воспалительном инфильтрате, иммунногистохимический метод, х400

возраст их колебался от 31 до 74 лет (средний возраст 55±19,7). Патологические побразования кожи локализовались в области плеча – 2 наблюдения, в области бедра – 1 наблюдение, у 1 пациента изменения определись в области полового члена. Длительность анамнеза составляла от 3 до 8 недель (в среднем 5±2,1 недель). Во всех наблюдениях образования имели округлую форму, диаметр их варьировал от 4 до 20 мм и в среднем составил 11,5±6,6 мм. В 2 наблюдениях границы образования были четки, в 2 – нечеткими.

При микроскопическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, в 1 наблюдении в поверхностных отделах умеренно фиброзированной дермы определялся, в т.ч. периваскулярно определялась очаговая инфильтрация лимфоцитами без признаков атипии и с примесью гистиоцитов. Также определяется внутридермальная слизь и формирование «псевдорозеток» из лимфоцитов вокруг пучков коллагеновых

волокон. Сделано заключение о наличии у пациента кольцевидной эритемы. В 2 наблюдениях при микроскопическом исследовании выявлялся эпидермис с выраженным акантозом и гиперкератозом. В подлежащей дерме – слабый фиброз дермы и умеренно-выраженная инфильтрация лимфоцитами с лихеноидым типом распространения и экзоцитозом лимфоцитов в эпидермис, в связи с чем высказано предположение о наличии у пациентов доброкачественного лихеноидного кератоза. У 1 пациента при гистологическом исследовании вокруг придатков кожи, сосудов, а также в поверхностных и средних отделах дермы определялся плотный лимфоцитарный инфильтрат. Эпидермис не изменен. Инфильтрат представлен небольшими лимфоцитами без признаков атипии и плазматическими клетками, количество которых варьировало от 10 до 24 в 1ПЗБУ (среднее 16,3±4,2 клетки в ПЗБУ).

Для исключения опухолевого поражения кожи, IgG4-СБ и подтверждения диагноза было проведено иммуногистохимическое исследование. Установлено, что инфильтрат представлен CD3 (преимущественно) и CD20-позитивными клетками. Соотношение CD4:CD8 Т-лимфоцитов приблизительно 3:1. Соотношение каппа и ламбда не изменено. CD138+ плазматические клетки были выявлены в среднем в количестве 14,7±3,8 в 1 ПЗБУ; CD138+ плазматические клетки содержали легкие цепи иммуноглобулинов как каппа, так и лямбда в соотношении 2:1. Среднее количество IgG+ плазматических клеток составило 10,6±3,9 в 1 ПЗБУ, а IgG4+ плазматические клетки были единичными и в среднем их количество составило 1,4±0,9 в 1 ПЗБУ.

3.5. IgG4-связанное поражение лимфатических узлов

IgG4-связанное поражение лимфатических узлов мы наблюдали у 2 женщин 44 и 83 лет и у 1 мужчины в возрасте 63 лет. В 1 наблюдении имело место поражение лимфатических узлов в области нижней челюсти, у 2 пациентов были поражены подмышечные лимфатические узлы. Пациенты предъявляли жалобы на наличие болезненное объемное образование в соответствующей области. Со стороны других органов и систем патологии не выявлено. В связи с подозрением на наличие злокачественного новообразования всем пациентам была выполнена открытая биопсия лимфатического узла.

При макроскопическом исследовании определялись фрагменты серовато-желтой плотноэластической ткани размером от 2х2,5х1 см до 3,5х3,0х1,5 см,

При гистологическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, в ткани лимфатического узла определялся умеренно выраженный диффузный или очаговый фиброз (рис. 41) с множеством фибробластов и миофибробластов без «вихреобразного» рисунка, выраженная лимфоцитарная инфильтрация с примесью многочисленных плазматических. Признаков поражения сосудов не выявлено ни в одном наблюдении. Количество плазматических клеток в воспалительном инфильтрате варьировало от 131 до 155 клеток в 1 ПЗБУ, при этом среднее их количество их составило 140,2±4,2 клетки. По результатам гистологического исследования заподозрено IgG4-СБ, в связи с чем всем пациентам было выполнено иммуногистохимическое исследование.

При иммуногистохимическом исследовании в лимфоцитарном инфильтрате были выявлены CD138+ плазматические клетки в количестве от 115 до 136 клеток в 1 ПЗБУ, среднее их количество составило 123,4±6,2 клеток. Количество IgG+ плазматических клеток варьировало от 110 до 135 клеток в 1 ПЗБУ и в среднем составило 119,4±6,8 клеток в 1 ПЗБУ. Соотношение IgG4+/CD138 клеток варьировало от 86,5 до 95,8% (среднее –

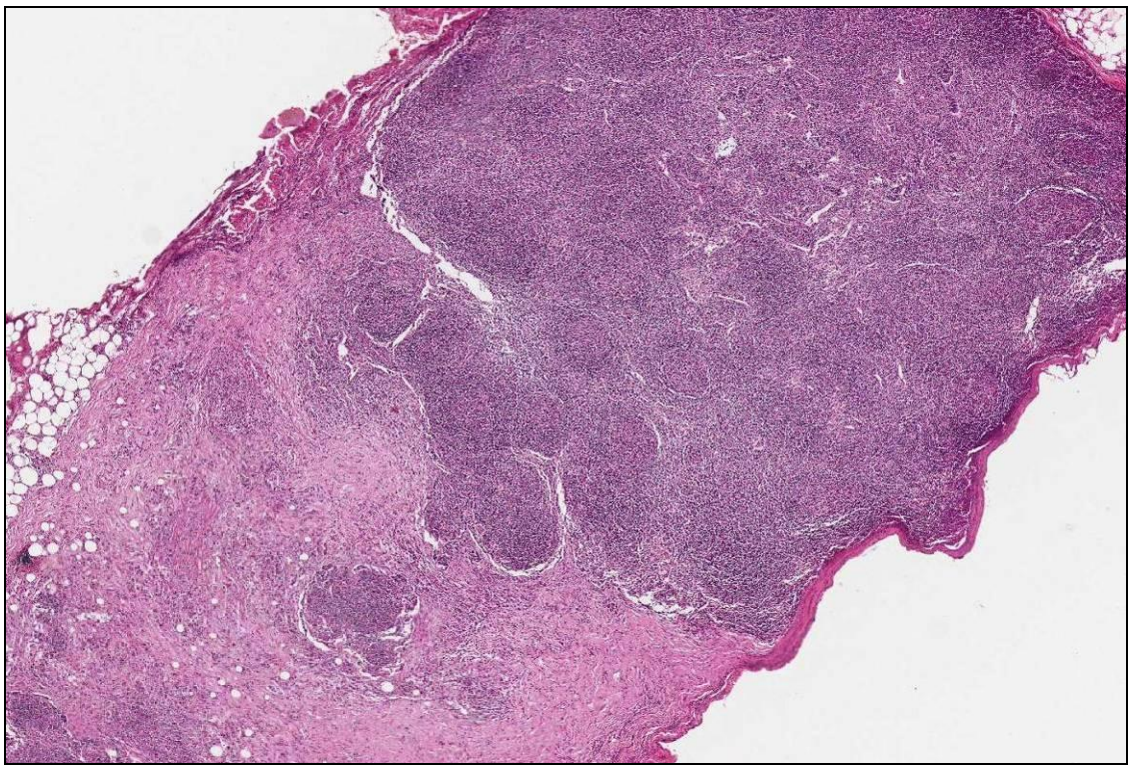

Рис. 41. Фиброзные изменения ткани лимфатического узла.

Окраска гематоксилином и эозином, х 40

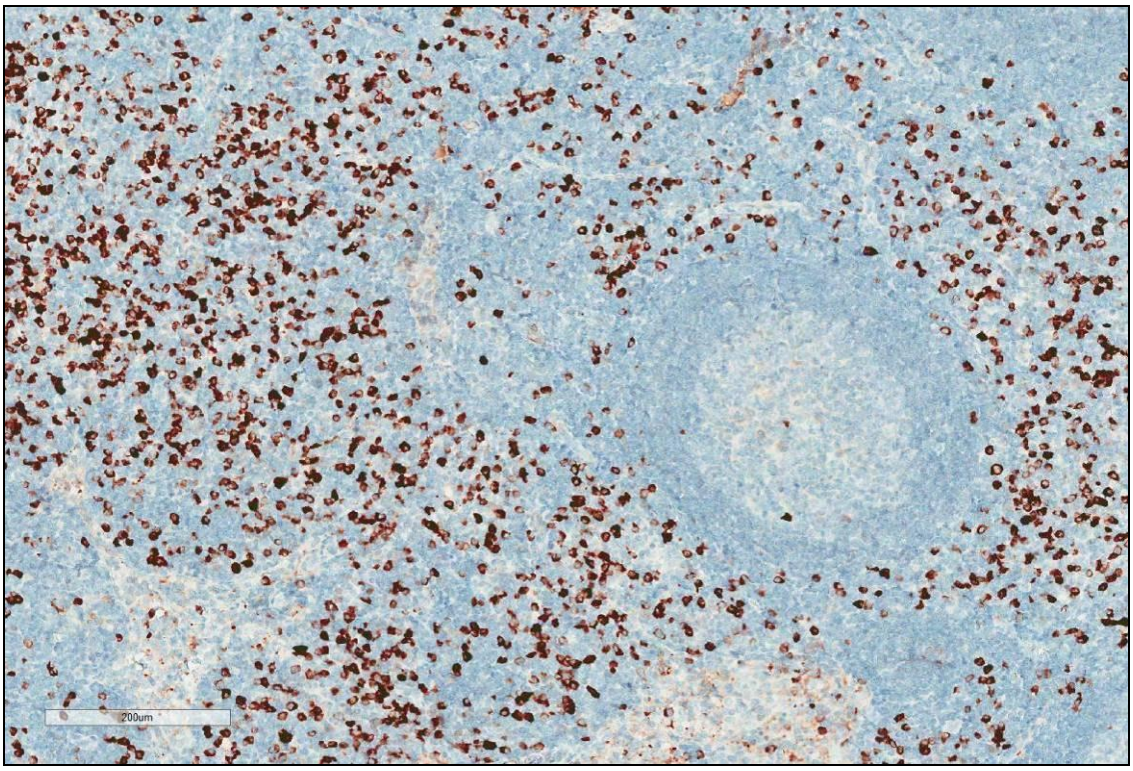

Рис. 42. IgG4+ плазматические клетки в ткани лимфатического узла при IgG4-СБ, иммунногистохимический метод, х100

90±3,2%) (рис. 42). Соотношение IgG4+/IgG варьировало от 88,8 до 99,1% (среднее - 93,1±4,1%).

Для сравнения было отобрано 3 наблюдений неспецифических воспалительных не связанных с IgG4 поражений лимфатических узлов. Среди пациентов было два мужчины и одна женщина в возрасте от 46 до 61 года. В одном наблюдении были поражены шейные лимфатические узлы справа, во втором – надключичные лимфатические узлы слева, в третьем – лимфатические узлы подмышечной области справа. Пациенты предъявляли жалобы на безболезненное увеличение лимфатических узлов соответсвующих локализаций. Длительность заболевания варьировала от 2 до 4 недель. При физикальном обследовании определись плотно-эластические одиночные не спаянные с окружающими тканями лимфатические узлы. В одном наблюдении была выполнена толстоигольная биопсия, при которой определялись мелкие лимфоциты без атипии и без признаков митотической активности. Всем пациентам было произведено диагностическое иссечение пораженного узла.

При макроскопическом исследовании размер лимфатических узлов варьировал от 2,5 см до 3,3 см, они имели плотно-эластическую консистенцию, на разрезе были серовато-розовые однородные. Капсула узлов незначительно утолщена.

При гистологическом исследовании препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином во всех наблюдениях определялась гиперплазия фолликулов с крупными асимметричными центрами размножения, в межфолликулярной зоне. Во всех наблюдениях выявлялись мелкие лимфоциты и плазматические клетки в количестве от 23 до 56 в 1 ПЗБУ, среднее их количество составило 39,8 ±12,3 клетки. В 1 наблюдении имел место умеренно-выраженный фиброз капсулы. Во всех наблюдениях определялись «открытые» синусы с множеством гистиоцитов. В 2 наблюдениях в капсуле и прилежащей жировой ткани – скопления мелких лимфоцитов и активированных лимфоцитов.

При иммуногистохимическом исследовании фолликулы были представлены преимущественно CD20+., в межволликуляной зоне определись CD3+ и CD20+ лимфоциты. Количество CD138+ плазматических клеткок варьировало от 20 до 46 клеток в 1 ПЗБУ, среднее их количество составило 35,2±10,5 клеток. Количество IgG+ плазматических клеток варьировало от 12 до 26 клеток в 1 ПЗБУ и в среднем составило 18,8±5 клеток в 1 ПЗБУ. Количество IgG4+ плазматических клеток варьировало от 3 до 7 (среднее – 4,8±1,4 клетки) .

3.6. IgG4-связанное поражение уретры

Редким вариантом IgG4-СБ является развитие IgG-4-связанной воспалительной стриктуры уретры, наблюдение которой приведено ниже.

Пациент 60 лет поступил с жалобами на нарушение мочеиспускания, ослабление струи мочи в течение нескольких недель. Диагностирован стеноз бульбозного отдела уретры, вероятно, поствоспалительный, однако при ультразвуковом исследовании выявлено опухолеподобное образование диаметром до 1,5 см, циркулярно охватывающее просвет уретры. Заподозрена воспалительная псевдоопухоль бульбозного отдела уретры, нельзя исключить истинную опухоль. Выполнено хирургическое иссечение суженного отдела уретры с последующей пластикой.

На патологоанатомическое исследование прислан фрагмент уретры размером 1,5х1,5х1,6 см, стенка уретры белая, плотная, утолщена до 0,8-1,0 см, просвет на отдельных участках сужен до точечного.

Гистологически определялся фрагмент уретры с прилежащими фрагментами губчатого тела полового члена с выраженной диффузной инфильтрацией лимфоцитами и плазмоцитами, распространенным фиброзом без «вихреобразного» рисунка, а также без признаков флебита. Количество плазматических клеток в 1 ПЗБУ достигало 68,7±3,2. Признаки опухолевого роста в присланном на исследование материале отсутствовали.

При иммуногистохимическом исследовании в лимфоцитарном инфильтрате были выявлены CD138+ плазматические клетки в количестве от 56 до 58 клеток в 1 ПЗБУ; среднее количество IgG+ плазматических клеток составило 55±1 в 1 ПЗБУ. При этом IgG4+ плазматические клетки составили 63,1±5,7% всех IgG+ плазматических клеток.

Таким образом, было сделано заключение о наличии у пациента IgG4-связаной воспалительной стриктуры уретры.

3.7. IgG4-связанное поражение забрюшинного пространства

В одном наблюдении IgG4-СБ проявилась в форме забрюшинного фиброза без связи с аутоиммунным панкреатитом.

Пациент 56 лет, поступил с жалобами на боли в области левого тазобедренного сустава при ходьбе. Боли беспокоили пациента в течение 4 месяцев. При ультразвуковом исследовании выявлено окклюзионное поражение левой бедренной артерии, атеросклеротические изменения брюшного отдела аорты. При компьютерно-томографическом исследовании выявлено сужение общей левой подвздошной артерии на 80%, наружной и внутренней левых подвздошных артерий на 60% за счет кальцинированных атеросклеротических бляшек.

С клиническим диагнозом «Мультифокальный атеросклероз. Синдром Лериша. Окклюзия общей подвздошной артерии слева. Хроническая ишемия нижних конечностей, 2 стадия» пациенту произведена операция аорто-бедренного шунтирования, во время которой в забрюшинном пространстве было обнаружено плотное образование без четких границ размером 25,0х8,0 см, в виде муфты охватывающее аорту и подвздошные артерии и тесно спаянное со стенкой аорты. Заподозрено злокачественное новообразование забрюшинного пространства, была произведена биопсия образования.

На гистологическое исследование были доставлены 2 фрагмента сероватой плотноэластической ткани размерами 2,0х1,5х1,0 см и 1,0х0,8х0,7 см. При гистологическом исследовании оба фрагмента были представлены жировой и волокнистой соединительной тканью с выраженной лимфо-плазмоцитарной с примесью эозинофилов инфильтрацией, одиночными лимфоидными фолликулами с центрами размножения; выраженным очаговым «вихреобразным» фиброзом вокруг сосудов и нервных стволиков (рис. 43), а также с признаками облитерирующего флебита (рис. 44). Количество плазматических клеток достигало 74,3±9 клеток в 1 ПЗБУ.

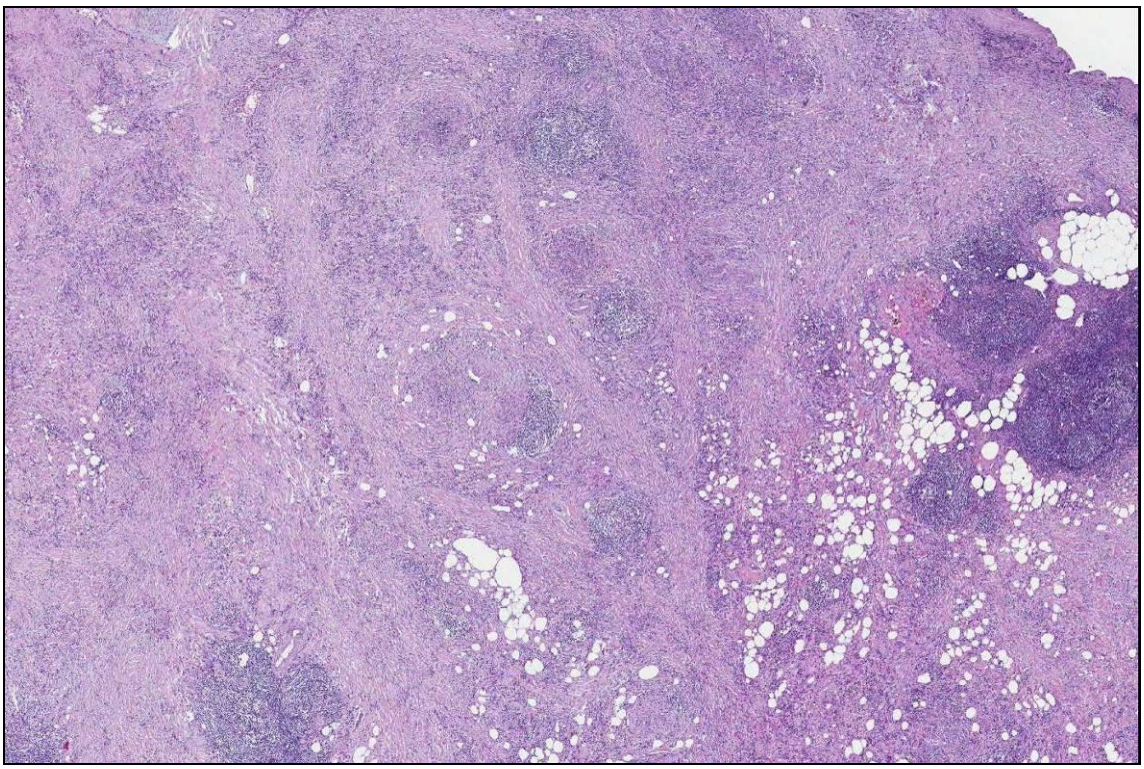

Рис. 43. Лимфоплазмоцитарная инфильтрация с лимфоидными фолликулами и «вихреобразный» фиброз забрюшинной жировой клетчатки. Окраска гематоксилином и эозином, х100.

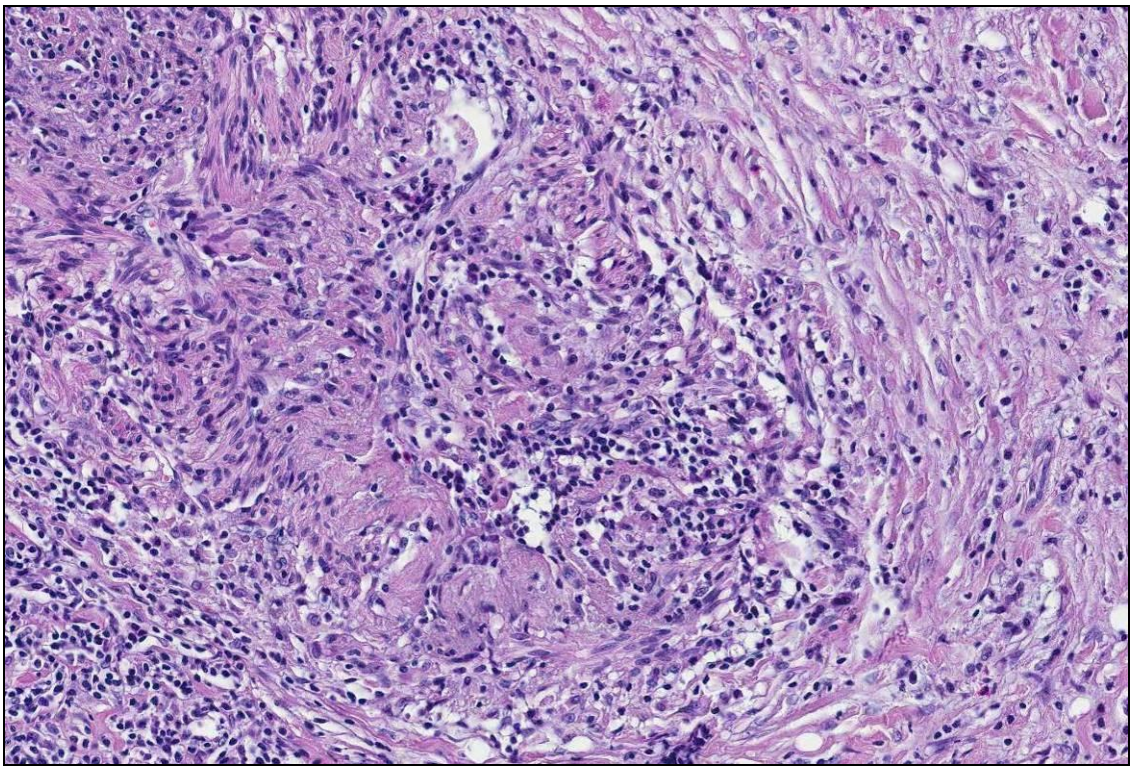

Рис. 44. Облитерирующий флебит.
Окраска гематоксилином и эозином, х200.

При иммуногистохимическом исследовании было установлено, что воспалительный инфильтрат представлен лимфоцитами и плазматическими клетками; количество CD138+ плазматических клеток составило 69±8,2 в 1 ПЗБУ. Среднее количество IgG+ плазматических клеток составило 66,7±10,1 клеток в 1 ПЗБУ, а соотношение IgG4-полижительных (рис. 45) и IgG-положительных плазматических клеток достигало 68,3±2,1%.

Таким образом, было сделано заключение о наличии у пациента IgG4-СБ, проявившейся преимущественно ретроперитонеальным фиброзом в форме периаортита.

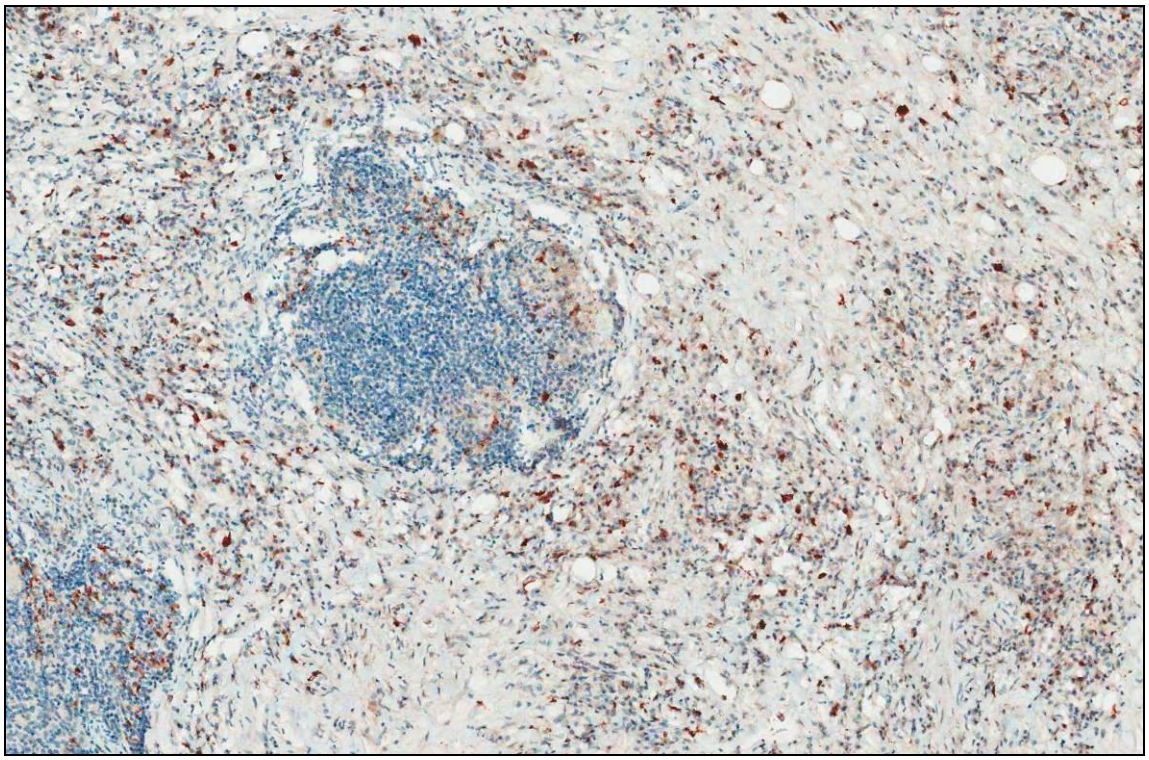

Рис. 45. IgG4+плазматические клетки в воспалительном инфильтрате забрюшинной клетчатки, иммунногистохимический метод, х 100

3.8. Мультиорганное IgG4-связанное поражение

Являясь системным заболеванием, IgG4-СБ нередко протекает с вовлечением нескольких систем органов. В серии наших наблюдений мультиорганное IgG4-поражение имело место у 2 пациенток в возрасте 52 и 57 лет.

У одной пациентки 59 лет заболевание имело форму лимфаденопатии с опухолеподобным поражением тимуса. Она поступила с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, лихорадку, выраженную общую слабость. Первые признаки заболевания появились 4 месяца назад. За медицинской помощью не обращалась, самостоятельно принимала антибиотики. Через две недели отметила увеличение затылочных и подчелюстных лимфатических узлов, появление пятнистых высыпаний на коже туловища, конечностей, повышение температуры тела до 39 С. Обратилась к врачу по месту жительства, был поставлен диагноз фолликулярной ангины, подчелюстного и шейного лимфаденита, продолжено лечение антибиотиком (новый препарат) без положительного эффекта. Госпитализирована в инфекционное отделение, где с целью дифференциальной диагностики между реактивной лимфаденопатией и лимфопролиферативным заболеванием выполнена биопсия подмышечного лимфоузла.

Гистологически рисунок строения лимфатического узла частично сохранен, определяются многочисленные монотонные мелкие лимфоциты без четких признаков атипии, одиночные лимфоидные фолликулы с центрами размножения. Для исключения лимфопролиферативного заболевания выполнено иммуногистохимическое исследование.

При иммуногистохимическом исследовании D20, CD79a, CD45RA, bcl2, CD10, CD5, cyclin D1, Cd23, kappa, lambda, CD68, CD3, CD43, CD4 , CD8, Ki67, получены признаки поликлональной реактивной фолликулярной гиперплазии, данных за лимфому не выявлено. В сыворотке крови 2-х кратное по отношению к норме повышение титров IgM CMV и IgG EBV,

высокие титры IgG CMV. При лучевых методах обследования выявлены диффузно-узловые изменения щитовидной железы, генерализованная лимфаденопатия, расширение тени средостения, гепатомегалия, неоднородность паренхимы поджелудочной железы, спленомегалия.

Несмотря на проводимое лечение у пациентки сохранялся субфебрилитет, обильная сыпь на коже туловища и конечностей, отеки, боли в горле, лейкоцитоз до $15x10^9$/л, повышение СОЭ до 50 мм/час. В связи с ухудшением состояния с диагнозом «лимфаденопатия неясного генеза, системное заболевание соединительной ткани» пациентка была переведена в МОНИКИ.

При поступлении состояние тяжелое, обусловленное сердечно-легочной недостаточностью. При обследовании выявлено снижение сократительной функции миокарда, асцит, перикардиальный выпот, левосторонний гидроторакс, воспалительная инфильтрация нижней доли правого легкого, генерализованная лимфаденопатия. При цитологическом исследовании плеврального выпота обилие лимфоидных элементов было расценено как лимфома. Больная получала антибактериальную, инфузионную терапию, преднизолон в дозе 60 мг/сутки. Планировалось биопсия подмышечного лимфатического узла, однако на фоне прогрессирующей дыхательной недостаточности наступил летальный исход. Посмертный клинический диагноз: «Крупноклеточная лимфома, генерализованная стадия с поражением легких, центральных и периферических лимфатических узлов, сердца, почек, печени, селезенки, кожи».

При патологоанатомическом исследовании отмечена петехиальная сыпь на боковых поверхностях туловища, нижних конечностях; лимфатические узлы увеличены, изолированные и в конгломератах, местами спаянные с окружающими тканями, плотные, размерами до 4х3х2 см, на разрезе серо-синюшного цвета. Тимус увеличен, массой 60г, размерами 10х6х2,5см, плотноэластической консистенции, на разрезе серовато-розового

цвета с прослойками жирового вида. Селезенка массой 660г, дряблая с множественными подкапсульными инфарктами. Ткань легких безвоздушная, плотной консистенции, красного цвета с множественными сливающимися очагами серо-красного цвета мелкозернистого вида, при надавливании стекает мутная жидкость. Асцит 1800 мл, гидроторакс (справа 600 мл, слева 200 мл мутной жидкости). Печень и почки макроскопически не изменены. Эпикард тусклый, полнокровный, миокард плотный светло-бурого цвета.

Микроскопически в лимфатических узлах всех групп рисунок строения стерт за счет диффузной плазматизации (до 130 плазматических клеток в 1 ПЗБУ), расширения и склероза интерфолликулярных зон. Многочисленные лимфоциты и плазматические клетка также определяются в капсуле лимфатических узлов и прилежащей жировой клетчатке. При иммуногистохимическом исследовании установлено, что инфильтрат представлен CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами, а также многочисленными CD138+ плазматическими клетками (до 110 в 1 ПЗБУ); при этом соотношение IgG4+/IgG+ достигало 60% .

Тимус со стертым рисунком строения за счет диффузного инфильтрата из плазматических клеток и лимфоцитов, в котором встречаются включения тимического эпителия и петрифицированные тельца Гассаля (рис. 46); также определяется очаговый фиброз без «вихреобразного» рисунка. В поджелудочной железе определяется диффузная инфильтрация плазматическими клетками и лимфоцитами, выраженный крупноочаговый преимущественно перипротоковый фиброз и очаговая атрофия ацинарной ткани. Парапанкреатическая клетчатка с очаговой умеренно-выраженной инфильтрацией плазматическими клетками (количество до 130 в 1 ПЗБУ) и лимфоцитами, диффузным фиброзом. Инфильтрат распространяется на стенки вен различного калибра, в просвете отдельных вен определяются организующиеся тромбы (облитерирующий флебит) (рис. 47).

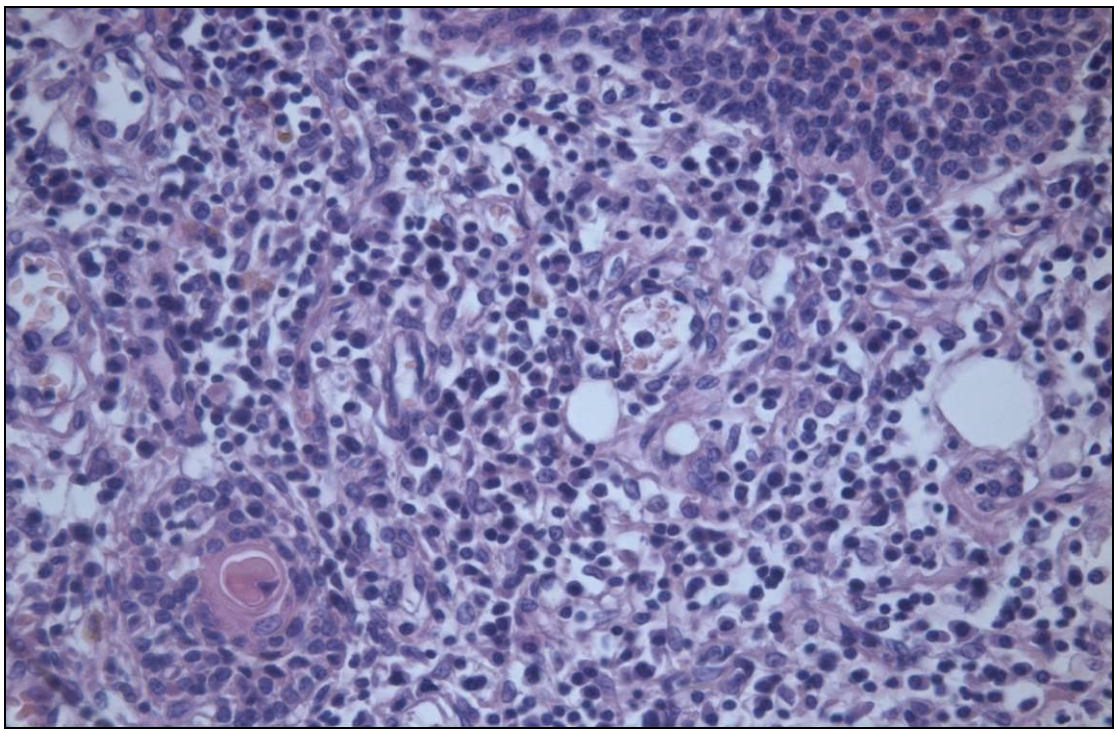

Рис. 46. Плазмоклеточная инфильтрация тимуса.

Окраска гематоксилином и эозином, х 100

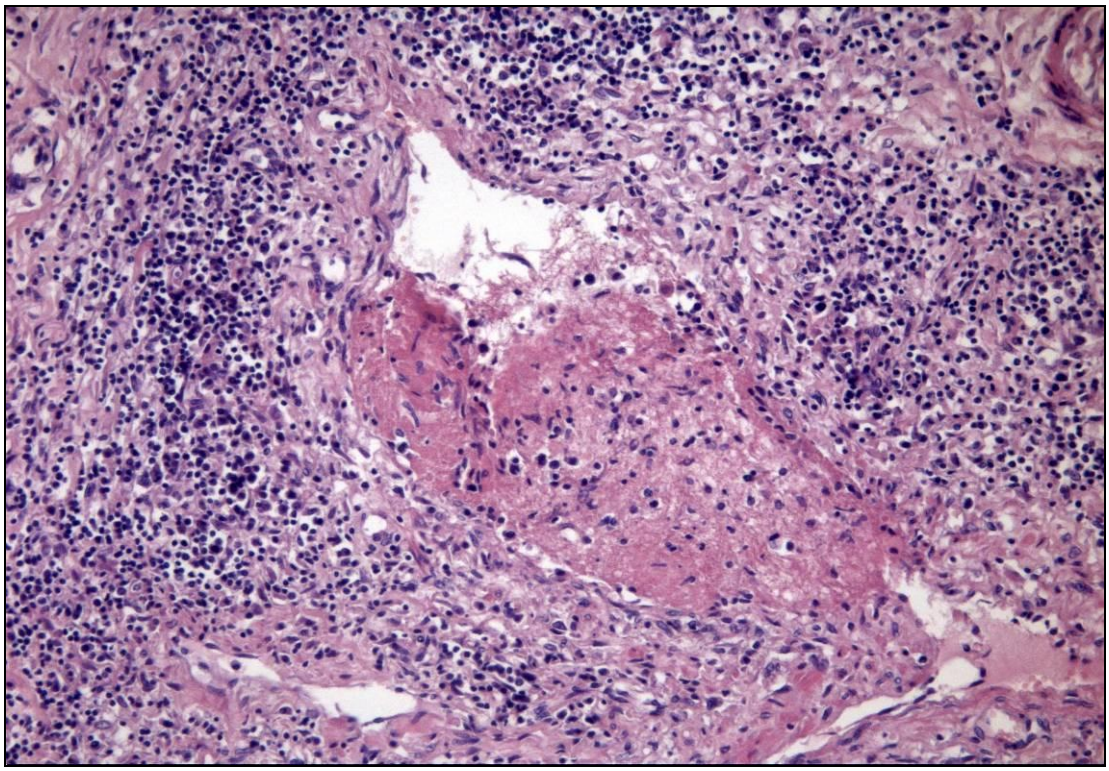

Рис. 47. Облитеративный флебит парапанкреатической клетчатки.

Окраска гематоксилином и эозином, х100

При иммуногистохимическом исследовании установлено, что в инфильтратах определяются многочисленные CD138+ плазматические клетки (до 115 в 1 ПЗБУ), количество IgG+ плазматических клеток достигает 85 в 1 ПЗБУ, а IgG4+ плазматические клетки составляют до 65% IgG+ плазматических клеток (рис. 48, 49). Сходные инфильтраты и склероз обнаружены в гипофизе, оболочках головного мозга, щитовидной железе, эпикарде, надпочечниках, портальных трактах печени. В селезенке определяется плазматизация пульпы, немногочисленные лимфоидные фолликулы, инфаркты различной степени давности. В почках имеются признаки тубулоинтерстициального нефрита и белкой дистрофии эпителия канальцев. Пятнистые элементы кожи были представлены очаговыми инфильтратами из плазматических клеток и лимфоцитов вокруг сосудов дермы и подкожной клетчатки. Щитовидная железа склерозирована, фолликулы атрофичны, строма с очаговыми лимфо-плазмоклеточными инфильтратами. В легких изменения соответствовали абсцедирующей пневмонии, гнойному трахеобронхиту. Перибронхиальные ткани склерозированы с диффузной инфильтрацией плазматическими клетками и лимфоцитами.

Таким образом, на аутопсии и при гистологическом исследовании были найдены изменения, характерные для IgG4-связанной болезни с мультифокальным вовлечением органов и тканей.

Следует учесть, что больная в течение 2 недель получала гормональную терапию в больших дозах, и это могло к моменту смерти частично нивелировать типичные проявления IgG4-связанной болезни. Преимущественное поражение органов иммуногенеза клинически и морфологически симулировало лимфому. Заболевание осложнилось развитием деструктивной пневмонии, вызванной госпитальной флорой, которая и явилась непосредственной причиной смерти больной.

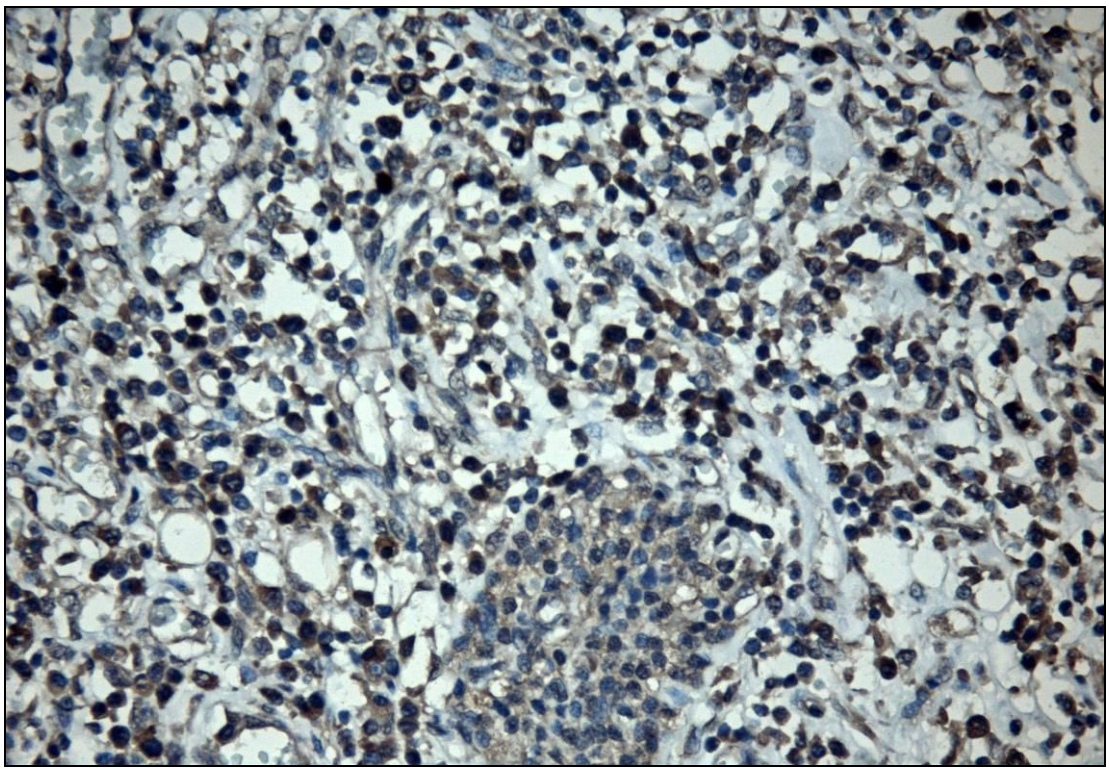

Рис. 48. IgG4+плазматические клетки в воспалительном инфильтрате вилочковой железы, иммунногистохимический метод, х 100

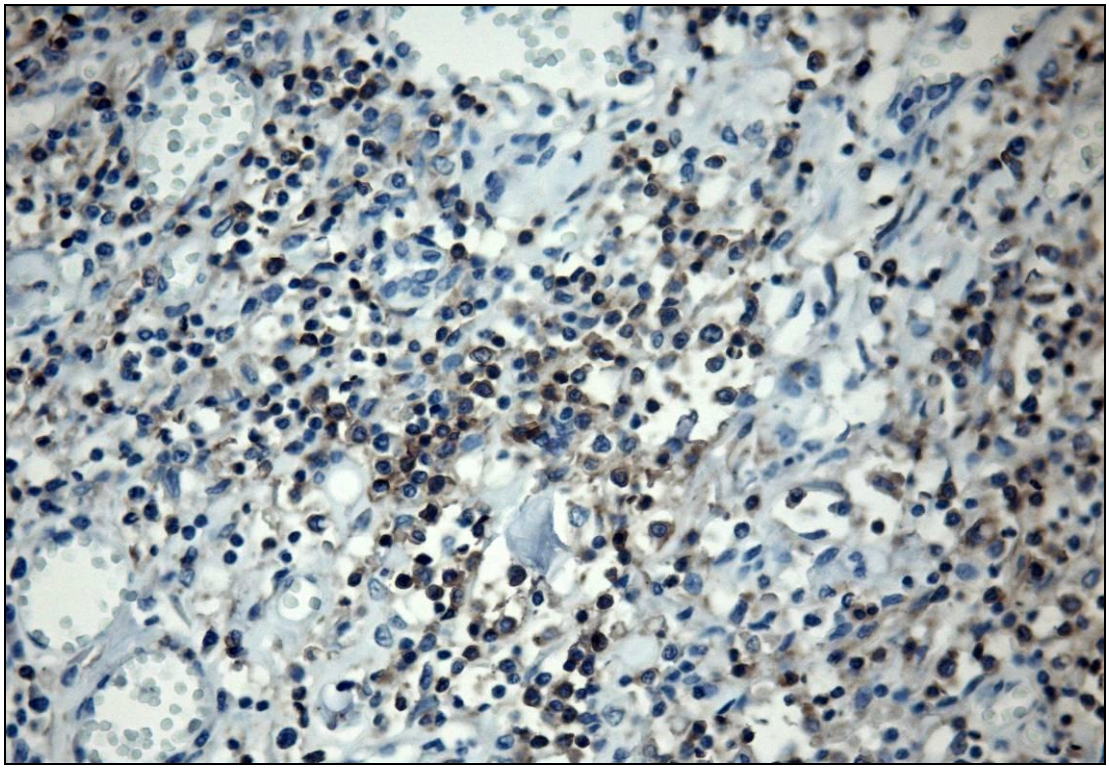

Рис. 49. IgG4+плазматические клетки в воспалительном инфильтрате парапанкреатической клетчатки, иммунногистохимический метод, х 100

У второй пациентки 57 лет имело место поражение слюнных желез, структур глазного яблока, легкого и лимфатических узлов. После перенесенной ОРВИ отметила увеличение правой подчелюстной слюнной железы. При гистологическом исследовании удаленной слюнной железы была выявлена диффузная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация ее ткани без признаков опухолевого роста, диагностирован неспецифический сиалоаденит.

Через 3 года после операции пациентка обратилась к офтальмологу по поводу снижение зрения правого глаза. Острота зрения правого глаза была 0,06 и не корригировалась. При офтальмоскопии диагностирована экссудативная отслойка сетчатки в центральных отделах глазного дна. Острота зрения левого глаза была равна 1,0. Изменений на глазном дне левого глаза отмечено не было.

В это же время при обследовании были выявлены увеличенная вторая (левая) подчелюстная слюнная железа и образование в правой клиновидной пазухе. Произведено удаление левой подчелюстной слюнной железы и образования правой клиновидной пазухи. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании диагностированы неспецифический сиалоаденит и неспецифическое воспаление стенки клиновидной пазухи, а также исключен опухолевый рост. Лечение глюкокортикоидами в виде ретробульбарных инъекций привело к регрессии экссудативной отслойки сетчатки и улучшению остроты зрения до 0,4.

Через 6 месяцев после заболевания правого глаза снизилась острота зрения левого глаза. При обследовании установлено, что острота зрения правого глаза составила 0,4, левого глаза – 0,1. Внутриглазное давление обоих глаз – 19 мм по Маклакову. Передний отрезок обоих глаз не изменен.

Преломляющие среды правого глаза прозрачные. На глазном дне правого глаза обнаружены обширные поля пролиферации пигментного эпителия с участками фиброза. При оптической когерентной томографии диагностированы участки пролиферации пигментного эпителия с элементами интраретинального фиброза, которые чередуются с дефектами пигментного

эпителия. В задних отделах стекловидного тела левого глаза был виден мелкоклеточный выпот. При офтальмоскопии и при оптической когерентной томографии глазного дна левого глаза диагностирована экссудативная отслойка сетчатки.

Одновременно с офтальмологическим исследованием была проведена позитронно-эмиссионная томография всего тела. На серии томограмм были выявлены изменения в подмышечном лимфатическом узле справа, правом легком и лимфатических узлах корня правого легкого, скорее всего, воспалительного характера. Учитывая системный характер заболевания, мультиорганное поражение, а также результаты предшествующего морфологического исследования слюнных желез и образования клиновидной пазухи, было высказано предположение об IgG4-СБ и произведен пересмотр препаратов удаленной слюнной железы. При гистологическом исследовании слюнная железа с выраженной диффузной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией, обширными полями «вихреобразного» фиброза, атрофией железистой ткани. Также определяются признаки облитерирующего флебита. Количество плазматических клеток составляло до 140 в 1 ПЗБУ. При иммуногистохимическом исследовании выявлены многочисленные CD138+ плазматические клетки (до 125 в 1 ПЗБУ), при этом количество IgG+ плазматических клеток достигало 85 в 1 ПЗБУ, а соотношение IgG4+ клеток к IgG+ плазматическим клеткам составило 65%. При исследовании сыворотки крови был выявлен высокий уровень IgG4: 454,0 мкг/мл(при норме 2 мкг/мл). Больная получила курс системной терапии глюкокортикоидами. В результате лечения улучшилась острота зрения левого глаза. На месте экссудативной сетчатки слева появились обширные поля пролиферации пигментного эпителия сетчатки с точечными очажками фиброза.

Таким образом, на основании мультиорганного поражения, данных гистологического и иммуногистохимического исследования биоптата пораженных тканей, высокого уровня IgG4 в сыворотке, положительного

эффекта от применения глюкокортикоидов установлен диагноз IgG4-СБ с преимущественным поражением слюнных желез, легкого, клиновидной пазухи, структур глаза, периферических лимфатических узлов, при этом впервые описан в литературе хореоретинит при IgG4-СБ.

3.9.Сочетание IgG4-СБ со злокачественным новообразованием

В 1 наблюдении у пациента 70 лет был выявлен ранний (в пределах собственной пластинки слизистой оболочки) перстневидноклеточный рак желудка и IgG4-СБ с гистологически подтвержденным поражением слюнных желез, стенки желудка, шейных и перигастральных лимфатических узлов. Пациент течение 1,5 лет предъявлял жалобы на наличие безболезненного объемного образования в подчелюстной области. При биопсии образования с последующим гистологическим исследованием были выявлены фрагменты ткани слюнной железы с признаками неспецифического сиалоаденита. При консультативном пересмотре гистологических препаратов установлено, что в ткани слюнной железы определяются очаговые лимфоцитарные с примесью многочисленных плазматических клеток и единичных эозинофилов инфильтраты, единичные лимфоидные фолликулы; также имеются перипротоковый фиброз, облитерирующий флебит и атрофия ацинусов (рис. 50). Проведено иммуногистохимическое исследование и установлено, что инфильтрат представлен преимущественно CD3+ Т-лимфоцитами со скоплениями CD20+В-лимфоцитов; присутствуют многочисленные CD138+ плазматические клетки (103,7±6 клетки в 1ПЗБУ), в большей части которых отмечается иммунореакция с антителами к IgG (среднее количество их составило 101,3±7,8 клетки в 1 ПЗБУ). Количество IgG4+ клеток варьировало от 95 до 110 и в среднем составило 94,7±8,3 клетки в ПЗБУ (рис. 51). Также установлено, что концентрация в крови иммуноглобулинов IgG составила 40,2 г/л (в норме 6,5 – 16 г/л), при этом концентрация IgG4 составила 24 г/л (в норме <1,35 г/л). Высказано предположение о наличии у пациента IgG4-СБ, по поводу чего проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Клинически у пациента отмечена деформация контуров лица за счет увеличения околоушных и поднижнечелюстных слюнных желез с обеих сторон, больше справа. Также отмечено увеличение поднижнечелюстных лимфатических узлов, пальпаторно узлы каменистой плотности. По

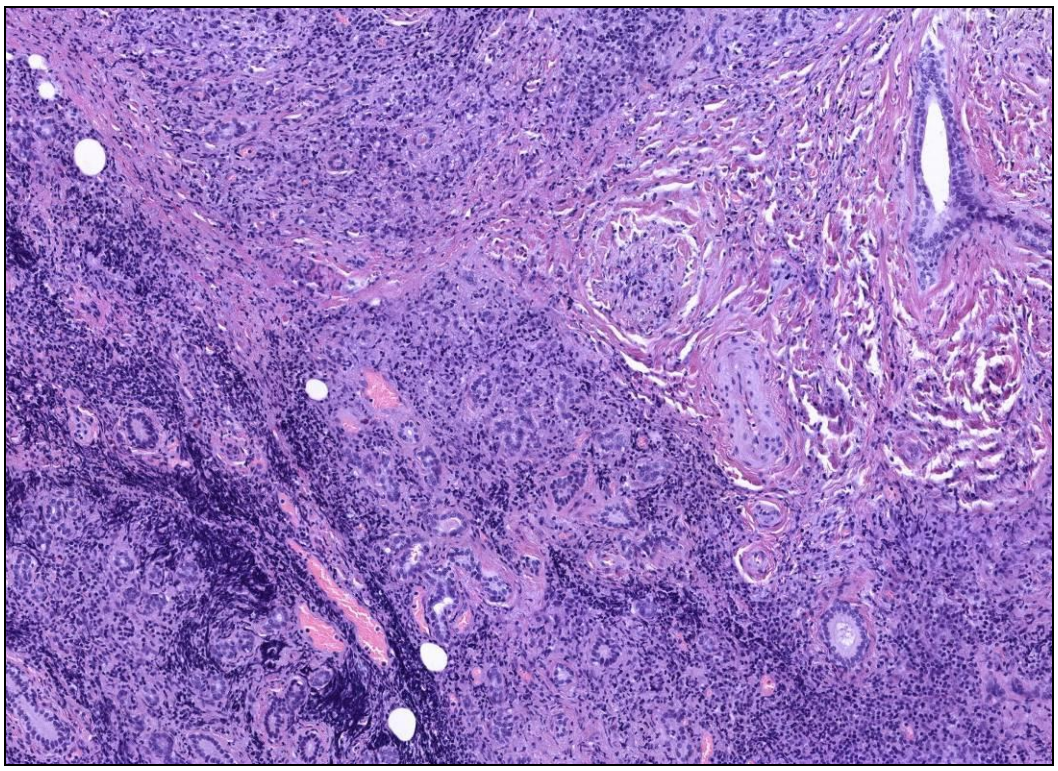

Рис. 50. Лимфоплазмаклеточная инфильтрация ткани слюнной железы, фиброз, облитерирующий флебит и атрофия ацинусов.
Окраска гематоксилином и эозином, х100

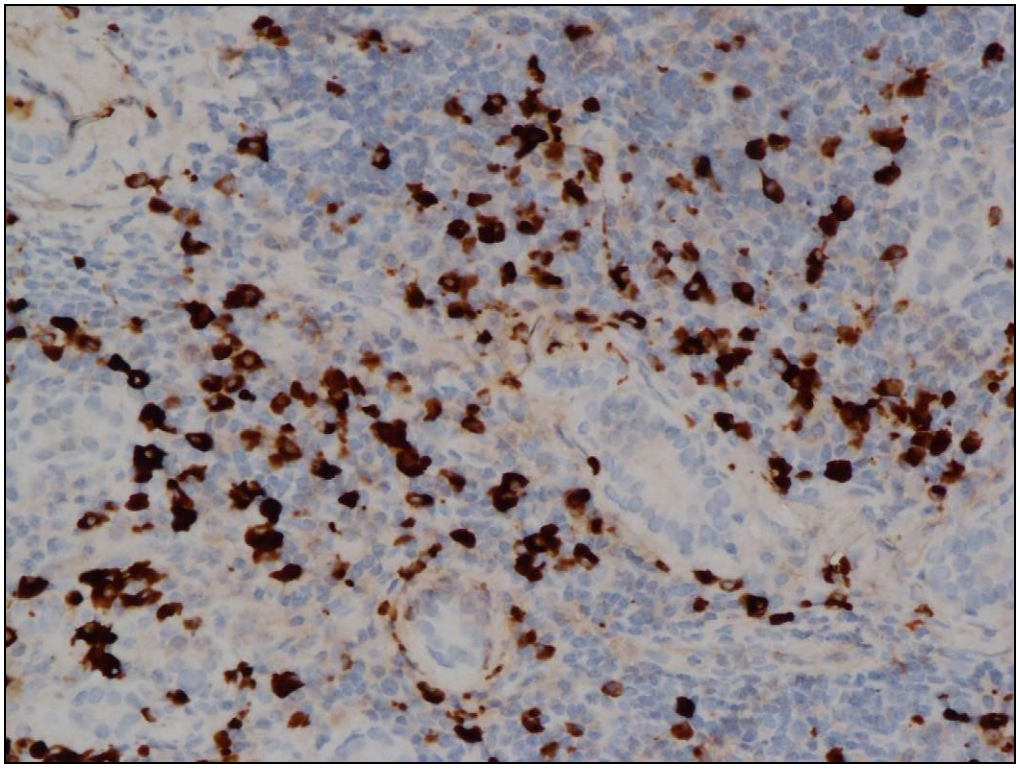

Рис. 51. Многочисленные IgG4+ плазматические клетки в инфильтрате ткани слюнной железы, иммунногистохимический метод, х400

результатам лабораторных исследований выявлено повышение СОЭ (до 85 мм/ч), относительная гипергаммаглобулинемия, повторно установлено повышение уровня IgG крови до 38,7 г/л и IgG4 до 10,3 г/л, а также повышение уровня С-реактивного белка до 3,1 мг/л.

При МРТ органов головы и шеи выявлено диффузное поражение и увеличение околоушных слюнных желез, а при комплексном КТ-исследовании – признаки внутригрудной лимфаденопатии, а также диффузное утолщение и инфильтрация стенок печеночных протоков по типу хронического холангита, диффузное утолщение стенки желчного пузыря.

При эндоскопическом исследовании по задней стенке на границе верхней и средней трети тела желудка обнаружено поверхностное изъязвление округлой формы диаметром до 0,4 см, покрытое фибрином, с умеренно отечными ригидными краями. Выполнена биопсия из области язвенного дефекта.

При гистологическом исследовании в одном из биоптатов на фоне выраженной неполной кишечной метаплазии в собственной пластинке слизистой определяются скопления разрозненных атипичных клеток с обильной ШИК- и альциан-положительной цитоплазмой, крупными гиперхромными эксцентрично расположенными ядрами с хорошо выраженными ядрышками. Был установлен диагноз слабокогезивной аденокарциномы. Пациенту выполнена субтотальная проксимальная резекция желудка с лимфаденэктомией в объеме D2 и биопсия шейного лимфатического узла.

При гистологическом исследовании операционного материала в поверхностных отделах слизистой оболочки желудка в пределах собственной пластинки на протяжении 4 мм определяется разрастание перстневидноклеточного рака с изъязвлением (рис. 52). Собственная пластика слизистой и подслизистый слой стенки желудка с диффузным грубоволокнистым фиброзом, формирующим концентрические вихреобразные структуры и распространенной воспалительной

инфильтрацией, преимущественно плазматическими клетками и лимфоцитами с примесью эозинофилов (рис. 53). Края резекции без признаков опухолевого роста.

Перигастральные лимфатические узлы на большем протяжении с сохранением лимфоидных фолликулов со светлыми центрами и участками стирания рисунка строения за счет грубого вихреобразного фиброза с инфильтрацией плазматическими клетками и эозинофилами. Многочисленные плазматические клетки определяются по ходу синусов и в межфолликулярных зонах лимфатического узла (рис. 54). Сходные изменения обнаружены и в биопсированном шейном лимфатическом узле.

Для уточнения распространенности аденокарциномы в стенке желудка, и исключении метастатического поражения лимфатических узлов выполнено иммуногистохимическое окрашивание. Выявлена экспрессия pan-Keratin (AE1/AE3 & PCK26), CK8/18 (B22.1 & B23.1), а также EMA (E29) в клетках рака в пределах собственной пластики желудка. Клеток, иммунореактивных с этими антителами в подслизистом слое стенки желудка, а также в лимфатических узлах не выявлено.

В воспалительном инфильтрате стенки желудка в слизистой оболочке и подслизистом слое отмечается значительное количество IgG+ плазматических клеток (95,1±4,7 в 1 ПЗБУ), большая часть которых также экспрессирует IgG4 (более 60% клеток) (рис. 55). В лимфатических узлах определяются многочисленные IgG+ плазматические клетки (до 85 в 1 ПЗБУ), располагающиеся преимущественно по периферии фолликулов и в участках фиброза; соотношение IgG4+/IgG+ клеток составляет более 80%.

Таким образом, у пациента выявлены ранний (в пределах собственной пластинки слизистой оболочки) перстневидноклеточный рак желудка и IgG4-СБ с гистологически подтвержденным поражением слюнных желез, стенки желудка, шейных и перигастральных лимфатических узлов.

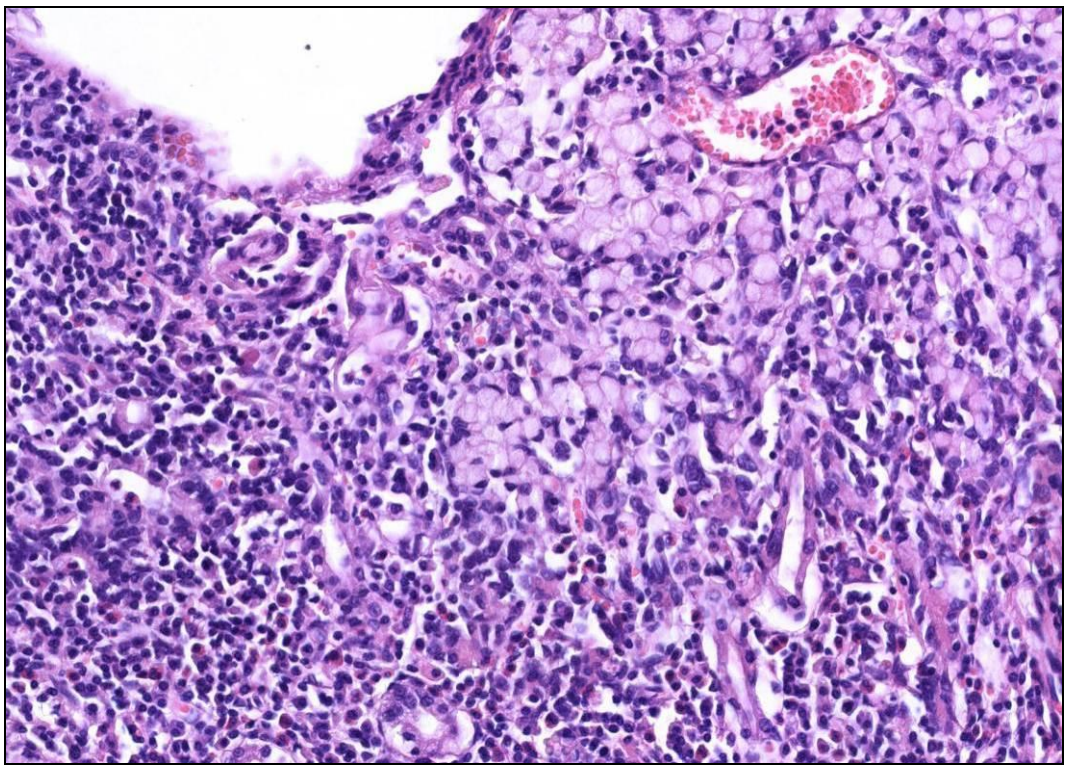

Рис. 52. Слизистая оболочка желудка с разрастаниями перстневидноклеточного рака. Окраска гематоксилином и эозином, х100

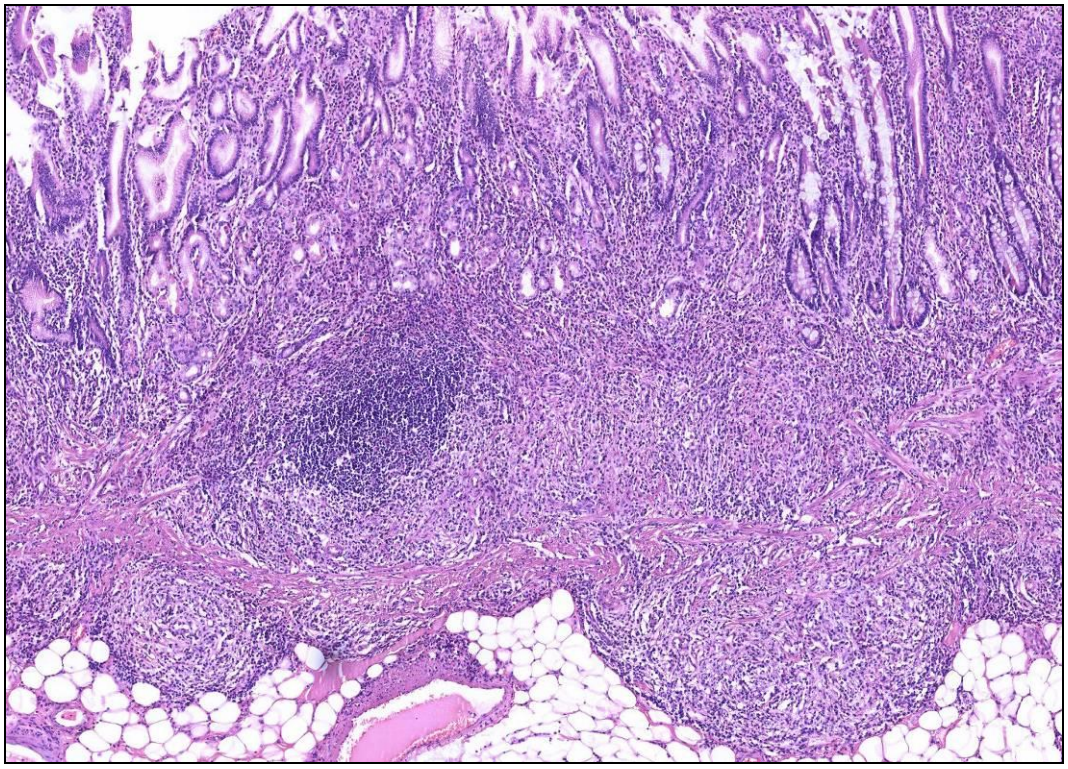

Рис. 53. Стенка желудка с диффузным грубоволокнистым фиброзом, воспалительной инфильтрацией. Окраска гематоксилином и эозином, х40

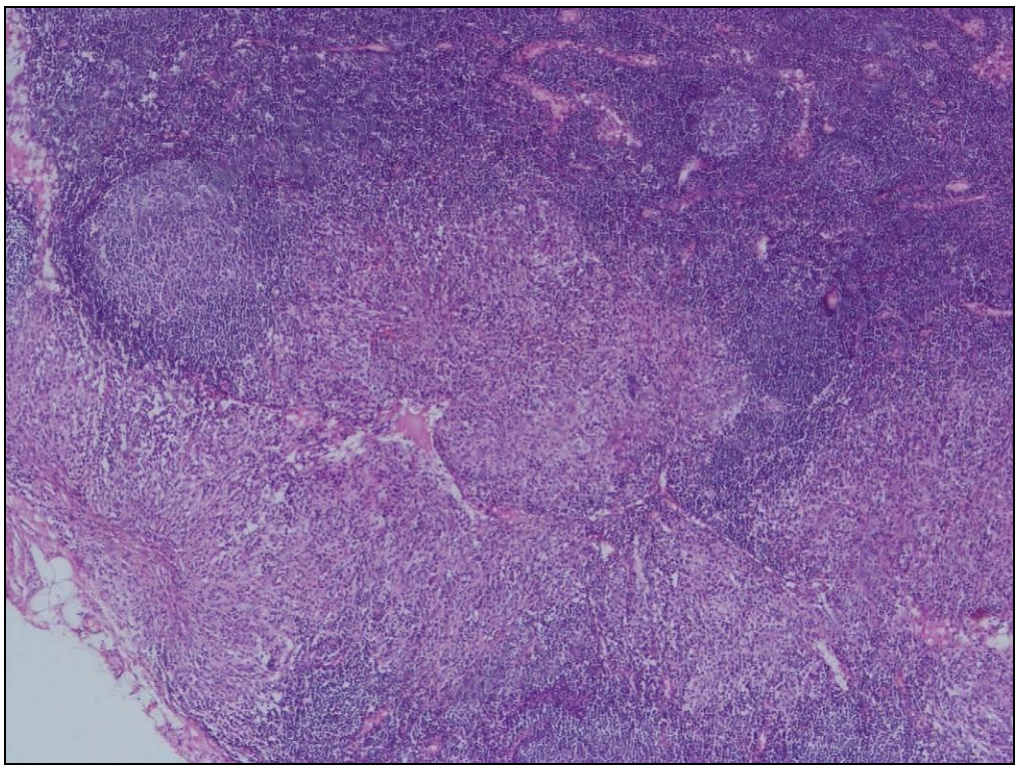

Рис. 54. Лимфатический узел с фокальным фиброзом.

Окраска гематоксилином и эозином, х20

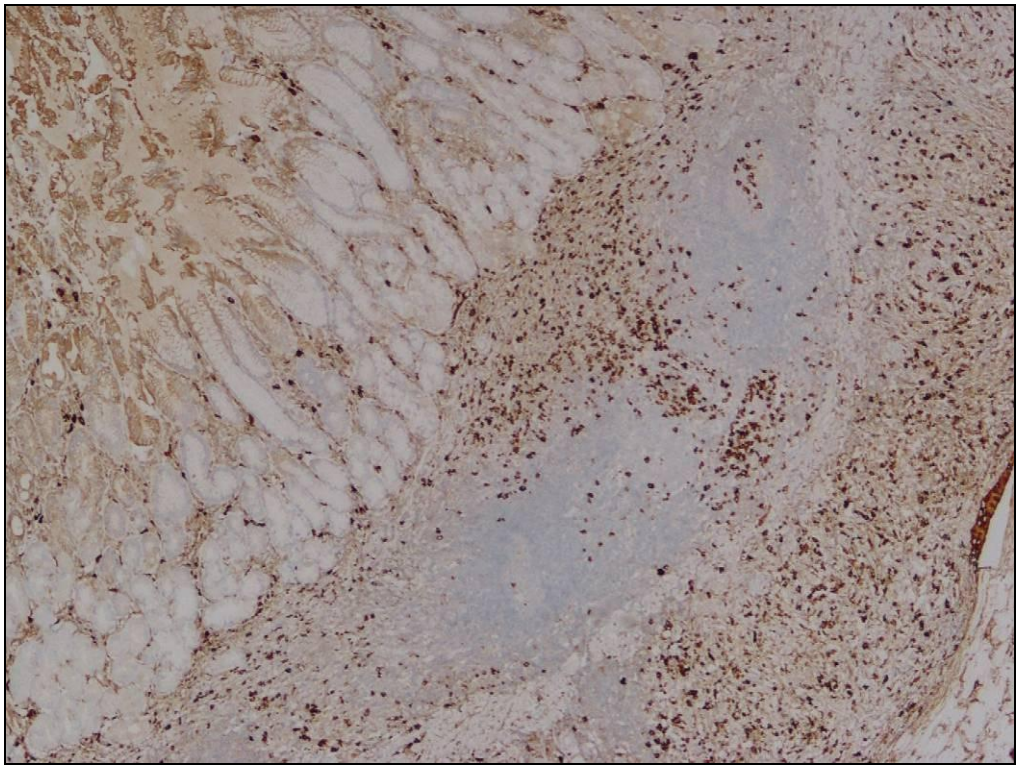

Рис. 55. IgG4+ плазматические клетки в инфильтрате стенки желудка.

иммунногистохимический метод, х100

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

К концу XX века на основании многочисленных клинических наблюдений и теоретических размышлений о патогенезе заболевания сложилось представление о новой нозологической единице – аутоиммунной IgG4-связанной болезни. Однако, даже в настоящее время говорить о том, что данная нозология полностью сформировалась нельзя, поскольку границы ее достаточно расплывчаты, а органопатология не всегда однотипна. Диагностика IgG4-СБ в значительной степени затруднена полиогранностью и неспецифичностью поражения, что в целом характерно для аутоиммунных заболеваний. На данном этапе мы находимся в процессе формирования критериев данного заболевания.

В настоящей работе был исследован материал от 55 пациентов с IgG4-СБ следующих локализаций: поджелудочная железа (22 наблюдения), печень, желчный пузырь и внепеченочные желчные протоки (5), забрюшинное пространство (1), глаз и придаточный аппарат (5), мягкие ткани глазницы (2), слюнная железа (5), щитовидная железа (4), гортань (1), уретра (1), лимфатический узел (3), кожа (3), сочетанное поражение нескольких органов (2), а также IgG4-СБ в сочетании с опухолью (1). Хотя при изучении небольших групп статистические показатели могут варьировать в значительной степени и трудно судить, является ли обнаруженное в работе отклонение лишь «статистической ошибкой» или значимым различием, необходимость сопоставления собственных данных с уже известными сохраняется, поскольку позволяет судить о вариабельности того или иного признака или напротив о его стабильности, а следовательно, более высокой диагностической значимости.

Оценка эпидемиологических показателей IgG4-СБ продемонстрировала соответствие результатов нашей работы (средний возраст 55,2±11,4 лет при доле мужчин 60%) с данными как зарубежных [Khosroshahi A. et al., 2011 Takahashi H. et al., 2012], так и отечественных исследований [Сокол Е.В., 2016]. Исключением явилось распределение поражений органов головы и

шеи среди мужчин и женщин, одинаковое согласно результатам других исследований. В нашей работе из семнадцати наблюдений лишь шесть были выявлены у мужчин, однако вероятность подобного отклонения при 50% частоте признака составляет 20%, т.е. такая вариация доли из-за небольшого количества наблюдений вполне объяснима.

Все изученные нами наблюдения были сгруппированы в зависимости от локализации основного очага поражения. Такое деление обусловлено тем, что в повседневной клинической практике первым с IgG4-СБ сталкивается узкий специалист (хирург, окулист, эндокринолог, гастроэнтеролог), а также тем, что анатомический принцип группировки используется большинством исследователей, изучающих проблему IgG4-СБ. При этом мы учитывали, что IgG4-СБ является системным заболеванием и первичное поражение того или иного органа не исключает возможности вовлечения других органов и систем. В группу сравнения, которую составили 34 наблюдения, были включены заболевания аналогичных органов и тканей, не связанные с IgG4: аутоиммунный панкреатит (АИП) 2-ого типа, хронический панкреатит, первичный склерозирующий холангит, неспецифические воспалительные поражения слезных и слюнных желез, хронические дерматиты и некоторые другие.

Самой распространенной формой манифестации IgG4-СБ в серии наших наблюдений было поражение поджелудочной железы в виде АИП 1 типа (40% наблюдений), вторым по частоте оказалось поражение слезных и слюнных желез, а также желчных протоков, на долю которых пришлось по 9%. Сходные результаты были получены и другими исследователями, также отметившими значительное преобладание вовлечения поджелудочной железы при IgG4-СБ [Zen Y. et al., 2010; Matsubayashi H. et al., 2014, Mulholland G.B. et al., 2015]. Следует отметить, что в работе Е.В. Сокол [2016] распределение пациентов по локализации поражений значительно отличалось как от полученных нами результатов, так и от данных зарубежных исследований, а именно: в 17% наблюдений был выявлен

забрюшинный фиброз, остальные 83% относились к поражениям органов головы и шеи, из них 60% - поражения глаз и слезных желез. Это объясняется тем, что пациентов с АИП 1 типа направляют либо в хирургические отделения многопрофильных больниц, либо в лечебные учреждения онкологического профиля с подозрением на рак поджелудочной железы. В то же время вовлечение в патологический процесс слезных и слюнных желез обеспечивает «терапевтический маршрут» пациента и высокую вероятность его поступления в ревматологическое отделениедля проведение дифференциального диагноза с болезнью Шегрена. Это подтверждается и материалами нашего исследования, который был получен преимущественно из хирургических отделений стационаров.

В отечественной литературе представлены немногочисленные публикации о связи морфологических изменений в пораженных органах с локализацией и клиническими проявлениями заболевания, при этом почти все эти публикации являются описанием одного или серии наблюдений [Егоров В.И. и др., 2007; Васильев В.И. и др., 2013; Бородулина И.В. и др., 2016]. Именно поэтому сравнивать результаты нашего исследования мы будем преимущественно с данными иностранных публикаций.

Морфологические проявления IgG4-СБ сходны при всех локализациях патологического процесса и включают выраженную лимфоплазмоцитарную инфильтрацию с наличием в воспалительном инфильтрате IgG4+ ПК, «вихреобразный» фиброз и облитерирующий флебит, однако имеют и свои особенности в разных органах и тканях. Так, АИП 1-ого типа характеризуется наличием «дольковоцентрического» фиброза, распространением фиброза на парапанкреатическую жировую клетчатку, атрофией ацинусов и пролиферацией мелких панкератических протоков. Для IgG4-связанного поражения печени характерен «вихреобразный» фиброз и лимфо-плазмоцитарная инфильтрация портальных трактов с распространением воспалительного инфильтрата на стенку желчных протоков, а при IgG4-связанном поражении внепеченочных желчных

протоков отмечается перипротоковый «луковичный» фиброз с исчезновением мелких протоков. IgG4-связанное поражение слезных и слюнных желез характеризовалось сочетанием атрофии ткани железы в сочетании с «вихреобразным» фиброзом и выраженной диффузной лимфо-плазмоцитарной воспалительной инфильтрацией. Для IgG4-связанного поражения щитовидной железы характерны диффузная лимфо-плазмоцитарная воспалительная инфильтрация с формированием лимфоидных псевдофолликулов, а также тотальная атрофия фолликулов в сочетании с диффузным фиброзом, распространяющимся на мягкие ткани шеи. Поражение кожи при IgG4-связанной болезни характеризовалось крупноочаговой лимфо-плазмоцитарной периваскулярной воспалительной инфильтрацией дермы с формированием лимфоидных псевдофолликулов, пролиферацией миофибробластов и выраженным фиброзом дермы.

К основным критериям (т.н. «большие» гистологические критерии), которые позволяют заподозрить IgG4-СБ в соответствии с Бостонскими рекомендациями [Deshpande V. et al., 2012], относятся выраженная лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, фиброз с формированием "вихреобразных" структур, облитерирующий флебит и наличие в воспалительном инфильтрате IgG4-клеток.

Лимфоплазмоцитарная воспалительная инфильтрация, являясь проявлением хронического иммунного воспаления, имела место во всех наблюдениях и была выраженной (60%) или умеренной (34,5%). Следует отметить, что выраженный лимфо-плазмоцитарный инфильтрат чаще обнаруживался при поражении тканей глаза (в 2 из 2 наблюдений), слюнной железы (в 5 из 5 наблюдений), щитовидной железы (в 4 из 4 наблюдений), кожи (в 3 из 3 наблюдений) и поджелудочной железы (9 из 22 наблюдений). Данный критерий не является специфичным, но поскольку он встречается в большинстве наблюдений и является чувствительным, то может быть использован для дифференциальной диагностики с опухолями.

Вторым значимым диагностическим критерием является продуктивный фиброз с формированием «вихреобразных» структур. Формирование фиброзной ткани в исходе воспаления является универсальным патологическим процессом, однако далеко не всегда при этом происходит избыточное образование коллагена с «вихреобразным» расположением волокон. По нашим данным, фиброз обнаруживался во всех наблюдениях, при этом в 58% наблюдений IgG4-СБ он был выраженным, а в 42% - умеренным. Формирование «вихреобразных» структур было отмечено нами в 84% случаев, при этом оно было особенно характерно для поражений поджелудочной железы, желчных протоков, слезных и слюнных желез, что совпадает с результатами других исследований [Сокол Е.А, 2016, Mizushima I. et al., 2017].

Облитерирующий флебит – третий «большой» диагностический критерий. Несмотря на то, что этот признак присутствует не во всех наблюдениях, он может быть использован при дифференциальной диагностике IgG4-СБ с другими воспалительными заболеваниям. В нашем исследовании облитерирующий флебит был выявлен в 45% всех наблюдений и был обнаружен в 12 из 22 наблюдений (55%) IgG4-связанных поражений поджелудочной железы, а также в 3 из 5 наблюдений поражений слезных и слюнных желез. Наши данные подтверждаются результатами других исследований, согласно которым облитерирующий флебит выявляется не во всех наблюдениях IgG4-СБ, а также может быть обнаружен при других аутоиммунных заболеваниях [Сокол Е.А., 2016, Geyer JT, et al., 2010]. Вместе с тем, полученные результаты позволяет утверждать, что поиск данного признака должен быть прицельным, поскольку в повседневной практике при рутинном исследовании текущего материала он может быть пропущен. Необходимо отметить, что избыточное внимание патолога именно к этому критерию в ущерб другим признакам может также привести к диагностическим ошибкам.

Другие морфологические критерии (вспомогательные), к которым относятся эозинофильно-клеточная инфильтрация и формирование лимфоидных псевдофолликулов неспецифичны и наблюдаются при других воспалительных процессах. Роль этих признаков в диагностике IgG4-СБ до конца не установлена.

Как следует из названия заболевания, его патогенез связан с конкретным классом иммуноглобулинов. В настоящее время у морфолога имеется возможность идентификации IgG4+ ПК с довольно высоким уровнем достоверности и низкой себестоимостью – иммуногистохимическое исследование с антителами к IgG4. Именно этот молекулярно-морфологический критерий является самым значимым при морфологической верификации. Так, во всех представленных в нашей работе наблюдениях IgG4-СБ количество IgG4+ ПК в репрезентативном поле зрения исчислялось несколькими десятками и составляло от 46% до 100% от всех плазматических клеток воспалительного инфильтрата (таблица 5). При воспалительных процессах не связанных с IgG4, количество IgG4+ ПК в инфильтрате было значительно ниже и варьировало от 0 до 10 клеток в поле зрения. Так, при АИП 2 типа, а также при хроническом панкреатите количество IgG4+ ПК в воспалительном инфильтрате было на 95,5% меньше, чем при АИП 1 типа ($p<0,01$) (рис. 2). Несмотря на «фоновое» окрашивание, наблюдаемое при иммуногистохимическом выявлении любых иммуноглобулинов, идентификация IgG4+ ПК не представляет затруднений. Необходимо отметить, что в большинстве наблюдений при выявлении IgG+ ПК имело место выраженное «фоновое» окрашивание препаратов. В связи с этим нами дополнительно было проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к CD138 для более точного определения общего количества плазматических клеток в инфильтрате и соотношения IgG4+/CD138+ ПК.

Таблица 5. Средние показатели абсолютного количества плазматических клеток и доля CD138+, IgG+ и IgG4+ клеток в воспалительных инфильтратах при IgG4-связанной болезни (M±m (разброс))

Локализация	**ПК***	**CD138+**	**IgG+**	**IgG4+**	**IgG4+/IgG+**	**IgG4+/CD138+**
Поджелудочная железа	110,4±27,5 (60-175)	101,2±27,9 (52-167)	99,6±25,7 (50-140)	74,5±27,2 (29-132)	75±12,6 (53,7-100)	72,4±12,3 (50,9-99,2)
Печень и желчные протоки	93,3±36,1 (51-162)	91,3±34,9 (53-158)	87,6±40 (53-154)	65,9±40 (39-154)	72,1±16 (43,9-100)	69,4±16,7 (44,8-97,5)
Забрюшинное пространство	74,3±9 (75-83)	69±8,2 (60-76)	66,7±10,1 (56-76)	50,3±10,8 (38-58)	75±6,6 (67,9-80,9)	72,3±7,9 (63,3-77,5)
Слюнные железы	101±21,1 (73-132)	91,7±20,6 (65-123)	89,2±20,8 (63 - 100)	68,7±19 (50-95)	77,5±12,9 (51-92,1)	75,4±13,4 (50-91,8)
Слезные железы	101,7±25,8 (65-132)	91,9±26,2 (53-124)	90,3±26,2 (51-125)	68,2±24 (29-98)	74,2±12,5 (52,7-95)	73±12,4 (52,7-94,1)
Мягкие ткани глазницы	113,5±7,8 (101-123)	92,5±11,8 (89-101)	91,7±12,4 (68-100)	82±15,9 (59-96)	89,2±9 (74-96)	88,3±9,3 (74-97)
Щитовидная железа	150,3±15,2 (128-174)	122,7±19,3 (99-151)	111,2±11,9 (95-127)	71,3±12,1 (51-88)	64,1±8,2 (52,5-73,9)	58,7±10,1 (47-71,6)
Гортань	113±2,6 (110-115)	90±2 (88-92)	87,3±2,5 (85-90)	59,7±3,5 (56-63)	68,3±2,1 (65,9-70)	66,2±2,4 (63,6-68,4)
Кожа	168,8±22,3 (139-206)	162,4±23 (132-200)	156,1±21,2 (128-190)	118,7±36,1 (68-169)	76,4±21,3 (45,6-93)	73,5±20,6 (43,6-90,8)
Лимфатические узлы	140,2±4,2 (131-155)	123,4±6,2 (115-136)	119,4±6,8 (110-135)	111,1±5,6 (103-120)	93,1±4,1 (88,8-99,1)	90±3,2 (86,5-95,8)
Уретра	68,7±3,2 (65-71)	57±1 (56-58)	55±1 (54-56)	34,7±2,5 (32-37)	63,1±5,7 (57,1-68,5)	60,9±5,1 (55,2-64,9)

* - плазматические клетки

Наши данные совпадают с результатами ряда зарубежных исследований. Так, J.D. Strehl с соавт. [2011], проанализировав материал от 7 пациентов с IgG4-связанным склерозирующим сиалоаденитом/опухолью Кюттнера, показали, что абсолютное число IgG4+ ПК варьировало в широких пределах (от 4 до 104) и в среднем составило 40 клеток в ПЗБУ. При этом авторы показали, что при хроническом неиммунном сиаладените, обусловленном сиалолитиазом, абсолютное число IgG4+ клеток в слюнных железах было очень низким и варьировало от 0 до 27 в ПЗБУ.

В серии наших наблюдений IgG4-связанных поражений кожи необходимый согласно консенсусу уровень IgG4+ ПК не был выявлен ни в одном наблюдении, что совпадает с результатами других исследований [Mizushima I. et al., 2017, Hamaguchi Y. et al., 2013, Ikeda T. et al., 2013, Jalilian C. et al., 2014]. В целом, данные как зарубежных, так и нашего исследований указывают на то, что уровни IgG4+ ПК, принятые Консенсусом для IgG4-СБ слишком высоки для некоторых локализаций, что приводит к низкой чувствительности этого признака при диагностике IgG4-связанных поражений слюнных желез и кожи. Снижение порогового диагностического значения количества IgG4+ ПК до уровня > 30 при поражении слюнных и слезных желез и >100 при поражениях кожи не окажет большого влияния не специфичность этого признака, поскольку при неиммунных заболеваниях в воспалительных инфильтратах определяется незначительное количество IgG4+ ПК, при этом его чувствительность значительно повысится.

Соотношение IgG4+/IgG+ ПК в серии наших наблюдений варьировало от 48,2 до 100%, достигая необходимого, согласно Консенсусу, уровня. Важно отметить, что в части наблюдений нам не удалось оценить соотношение IgG4+/IgG+ ПК вследствие выраженного фона при окрашивании препаратов на IgG. В связи с этим во всех наблюдениях нами было дополнительно определено соотношение IgG4+/CD138+ клеток, которое варьировало от 46,2% до 98,5% и в целом было сопоставимо с соотношением IgG4+/IgG+ ПК.

Несмотря на предположительно общий патогенез IgG4-СБ количество IgG4+ ПК и соотношение IgG4+/IgG+ ПК или IgG4+/CD138+ ПК широко варьировало в различных органах и тканях. Эти различия могут быть объяснены различной выраженностью и распространенностью фиброза к моменту постановки диагноза. Так, Y. Masaki с соавт. показали, что при IgG4-СБ зоны фиброза содержали меньше IgG4+ ПК и характеризовались более низким соотношением IgG4+/IgG+ ПК по сравнению с участками без фиброзных изменений [Masaki Y. et al., 2012].

Кроме того, на эти различия могут влиять разные способы получения образцов тканей. Так, трепанобиоптаты могут содержать меньше информативных участков по сравнению с крупными образцами, полученными в ходе оперативного вмешательства. Необходимо отметить, что сама по себе воспалительная инфильтрация IgG4+ ПК наблюдается при различных патологических процессах, не связанных с IgG4-СБ. J.D. Strehl с соавт. показали, что в тканевых образцах из патологических образований ротовой полости, нижних отделов ЖКТ, синовиальных оболочек, кожи и карцином при не связанных с IgG4 заболеваниях в воспалительных инфильтратах определяется более 10 IgG4+ ПК в ПЗБУ [Strehl J.D. et al., 2011].

В одном из наших наблюдений мы выявили ранний рак желудка, развившийся на фоне предсуществующей IgG4-СБ. Это еще раз доказывает сложность и непрогнозируемость развития патологического процесса при IgG4-СБ. Не исключено, что механизм включение патологического процесса посредством IL-10 является универсальными и задействован при различных процессах. При этом, в одних случаях развивается неопластических процесс, а в других – изменения, характерные для IgG4-СБ. Кроме того, ряд клинических данных свидетельствует пользу того, что в ряде случаев неопластический процесс имеет аутоиммунную природу [Giat E. et al., 2017]. В связи с этим, выработка критериев диагностики IgG4-СБ, в том числе и морфологической, имеет крайне важное значение.

На основании проведенного исследования нами был выработан алгоритм морфологической диагностики IgG4-СБ, представленный на рис. 56

Таким образом, IgG4-СБ характеризуется мультиорганностью развивающихся патологических изменений, а в ряде случаев и метахронностью их клинической манифестации, требующих мультидисциплинарного подхода к обследованию пациентов. Морфологический диагноз IgG4-СБ не основывается только на наличии в воспалительном инфильтрате IgG4+ клеток, а учитывает такие важные диагностические признаки как лимфоплазмоцитарную инфильтрацию, «вихреобразный» фиброз и облитерирующий флебит. В результате проведенного исследования нами установлено, что соотношение IgG4+/CD138+ или IgG4+/IgG+ клеток с пороговым значением >40% обладает достаточной чувствительностью для диагностики IgG4-СБ. Рекомендуется использовать окраску на CD138+, поскольку окрашивание на IgG в ряде наблюдений дает выраженный фон, не позволяющий провести подсчет положительных клеток.

Мы полагаем, что результаты проведенного исследования будут способствовать улучшению диагностики IgG4-связанной болезни в нашей стране и, следовательно, адекватному лечению данной категории пациентов.

.

Рис. 56. Алгоритм морфологической диагностики IgG4-СБ.

ВЫВОДЫ

1. IgG4-связанная болезнь характеризуется поражением различных органов и тканей, клинически имитирует опухолевый рост, а ее диагностика требует патоморфологического и иммуногистохимического подтверждения.
2. Преобладающими локализациями при манифестации IgG4-связанной болезни является поражение поджелудочной железы (40%), желчных протоков (9%), тканей глаза (9%), слюнных желез (9%).
3. Выраженный лимфо-плазмоцитарный инфильтрат характерен для поражения тканей глаза, слюнной железы, щитовидной железы, поджелудочной железы и кожи. Формирование фиброза в виде муаровых структур особенно характерно для поражений поджелудочной железы (82% наблюдений), печени и желчных протоков, тканей глаза. Облитерирующий флебит наиболее часто наблюдается при поражении поджелудочной железы (55%) и слюнных желез (60 %).
4. Диагностически значимое количество IgG4+ плазматических клеток в инфильтрате колеблется в значительных пределах и зависит от локализации поражения и стадии процесса. Диагностический порог количества IgG4+ плазматических клеток, принятый международным Консенсусом для IgG4-связанных поражений слюнных, слезных желез и кожи слишком высок, в связи с этим, необходимо снижение границ пороговых значений до уровня > 30 для поражения слюнных и слезных желез и >100 – для поражений кожи.
5. Соотношение IgG4+/IgG+ или IgG4+/CD138+ плазматических клеток с пороговым значением >40% оптимально подходит для диагностики IgG4-связанной болезни. Предпочтительнее использовать иммуногистохимическую окраску на CD138+, поскольку реакция с IgG в ряде наблюдений дает выраженный фон, не позволяющий провести подсчет положительных клеток.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для диагностики IgG4-связанной болезни необходимо использовать следующие критерии: лимфо-плазмоцитарный инфильтрат (отсутствие, слабо выраженный, умеренно выраженный, выраженный), фиброз с формированием муаровых структур (наличие, отсутствие, фиброз без муаровых структур), облитерирующий флебит (наличие, отсутствие), количество плазматических клеток в поле зрения с точностью до десятков, соотношение IgG4+/IgG+ и IgG4+/CD138+ плазматических клеток с точностью до десятков.
2. Рекомендуется использовать иммуногистохимическую реакцию с антителами к CD138+, поскольку реакция с IgG в ряде наблюдений дает выраженный фон, не позволяющий провести подсчет положительных клеток.
3. При отсутствии морфологических признаков гранулематозного воспаления и опухолевого роста наличие с умеренно выраженного лимфо-плазмоцитарного инфильтрата с многочисленными плазмоцитами, вихреобразного фиброза и/или облитерирующего флебита диктует необходимость использования иммунногистохимического исследования с определением количества IgG4+ клеток и оценкой соотношения IgG4+/IgG+ ПК, что позволит верифицировать IgG4-связанную болезнь.
4. Патоморфологическое заключение при IgG4-связанной болезни следует формулировать, используя 3 стандартные категории:
   а) «***отсутствуют морфологические и иммуногистохимические признаки IgG4-связанной болезни»:*** фиброз с формированием муаровых структур отсутствует, лимфо-плазмоклеточный инфильтрат отсутствует или выражен слабо, доля IgG4+ ПК менее 30 в поле зрения х400, соотношение IgG4+/IgG+ и/или IgG4+/CD138+ ПК менее 40%, имеется лейкоцитарный инфильтрат или гранулематозное воспаление;

б) «***имеются вероятностные морфологические и иммуногистохимические признаки IgG4-связанной болезни - требуется сопоставление клинико-морфологических данных»***: фиброз с формированием муаровых структур, лимфо-плазмоклеточный инфильтрат отсутствует или выражен слабо, необлитерирующий флебит, в инфильтрате отсутствуют нейтрофилы, нет гранулем, доля IgG4+ ПК менее 30 в поле зрения х400, а соотношение IgG4+/IgG+ и/или IgG4+/CD138+ плазматических клеток более 40%, доля IgG4+ ПК более 30 в поле зрения х400, а соотношение IgG4+/IgG+ и/или IgG4+/CD138+ ПК менее 40%;

в) ***«морфологические и иммуногистохимические изменения соответствует IgG4-связанной болезни»:*** массивный фиброз с формированием муаровых структур, лимфо-плазмоклеточный инфильтрат с преобладанием плазматических клеток, формирование лимфоидных псевдофолликулов, примесь эозинофилов, облитерирующий флебит; в инфильтрате отсутствуют нейтрофилы, нет гранулем, доля IgG4+ ПК более 30 в поле зрения х400, соотношение IgG4+/IgG+ и/или IgG4+/CD138+ ПК более 40%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бородулина И.В. Воспалительная опухоль Кюттнера как причина пареза подъязычного нерава: обзор литературы и описание клинического случая. / Бородулина И.В., Шведков В.В. // Нервно-мышечные болезни. - 2016. – №3 (6). - С. 36-42.
2. Буверов А.О. IgG4-ассоциированный холангит: хирургические аспекты терапевтической проблемы. / Буверов А.О., Богомолов П.О., Чжао А.В. // Высокотехнологичная медицина. - 2015. - №3 (2). - С. 46-57.
3. Васильев В.И. IgG4-связанное заболевание. Клинические наблюдения. / Васильев В.И., Логвиненко О.А., Седышев С.Х. [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2013. - №5 (51). - С 578-585.
4. Егоров В.И. Аутоиммунный панкреатит. Возможна ли дооперационная диагностика? / Егоров В.И., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И. [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2007. - № 6. - С. 13 – 19.
5. Егоров В.И. Аутоиммунный панкреатит. Хирургическая или терапевтическая проблема? / Егоров В.И., Павлов К.А., Дубова Е.А. [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2008. - № 1. - С. 62-65.
6. Жариков Ю.О. Диагностика и лечение аутоиммунного панкреатита (обзор литературы). / Жариков Ю.О., Чжао А.В. // Анналы хирургической гепатологии. - 2015. - №4 (20). - С. 95-104.
7. Ильченко А.А. Лимфоплазмоцитарный (IgG4-ассоциированный) холецистит, развившийся на фоне длительно протекающего аденомиоматоза желчного пузыря. / Ильченко А.А., Быстровская Е.В., Орлова Ю.Н. [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2009. - № 8. - С. 114-122.
8. Маев И.В. Инфекция Helicobacter pylori и экстрагенитальные заболевания. / Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. // Терапевтический архив. - 2015. - №8 (87). - С. 103-110.

9. Сокол Е.В. Клинико-лабораторные особенности IgG4-связанного заболевания в ревматологии: Дис. ... докт. мед. наук: 14.01.22 / Сокол Евгения Владимировна – Москва, 2016. – 172 с.
10. Щеголев А.И. Аутоиммунный панкреатит. / Щеголев А.И., Павлов К.А., Дубова Е.А., Егоров В.И. // Архив патологии. - 2008. - №5 (70). - С. 46-51.
11. Ягупова А.А. Новый диагноз в детской практике: аутоиммунный панкреатит. / Ягупова А.А., Корниенко Е.А., Лобода Т.Б. [и др.] // Педиатр. - 2013. - №4 (4). - С. 48-55.
12. Aalberse R.C. Immunoglobulin G4: an odd antibody. / Aalberse R.C., Stapel S.O., Schuurman J., Rispens T. // Clin Exp Allergy. – 2009. – Vol. 39. – P. 469-477. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03207.x.
13. Abraham S.C. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they all 'chronic pancreatitis'? / Abraham S.C., Wilentz R.E., Yeo C.J. [et al.] // Am J Surg Pathol. – 2003. – Vol. 27(1). – P. 110-120.
14. Akiyama M. Interleukin-4 contributes to the shift of balance of IgG subclasses toward IgG4 in IgG4-relateddisease. / Akiyama M., Yasuoka H., Yoshimoto K., Takeuchi T. // Cytokine. – 2018. pii: S1043-4666(18)30209-6. doi: 10.1016/j.cyto.2018.05.009
15. Almeqdadi M. Rituximab for retroperitoneal fibrosis due to IgG4-related disease: A case report and literature review. /Almeqdadi M., Al-Dulaimi M., Perepletchikov A. [et al.] // Clin Nephrol Case Stud. – 2018. - Vol. 6 (4). – P. 1-10. doi: 10.5414/CNCS109321.
16. Aoki S. Immunohistochemical study of autoimmune pancreatitis using anti-IgG4 antibody and patients' sera. / Aoki S., Nakazawa T., Ohara H. [et al.] // Histopathology. – 2005. – Vol. 47. – P. 147–158.
17. Aparisi L. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. /

Aparisi L., Farre A., Gomez-Cambronero L. [et al.] // Gut. -2005. – Vol. 54(5). – P. 703-709.

18. Asada M. Identification of a novel autoantibody against pancreatic secretory trypsin inhibitor in patients with autoimmune pancreatitis. / Asada M., Nishio A., Uchida K. [et al.] // Pancreas. 2006;33:20–26.
19. Boban J. Leptomeningeal form of Immunoglobulin G4-related hypertrophic meningitis with perivascular spread: a case report and review of the literature. / Boban J., Ardalı S., Thurnher M.M. // Neuroradiology. 2018. doi: 10.1007/s00234-018-2028-y.
20. Brugge W.R. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 8-2004. A 28-year-old man with abdominal pain, fever, and a mass in the region of the pancreas. / Brugge W.R., Mueller P.R., Misdraji J. // N Engl J Med. – 2004. – Vol. 350(11). – P. 1131-1138.
21. Caldwell J.H. Granuloma (sarcoid?) of the pancreas. A case report. / Caldwell J.H., Evans W.E. // Am J Gastroenterol. – 1978. – Vol. 69(3 Pt 1). – P. 320-322.
22. Chang J. Infrequent organ involvement of IgG4-related diseases: a literature review. Chang J., Zhang W. // Clin Rheumatol. – 2018. – Vol. 37(5). – P. 1153-1159. doi: 10.1007/s10067-018-4048-8.
23. Chen Y.R. A Newly Recognized Histologic Pattern of IgG4-related Lymphadenopathy: Expanding the Morphologic Spectrum. / Chen Y.R., Chen Y.J. [et al.] // Am J Surg Pathol. – 2018. – Vol. 42(7). – P. 977-982. doi: 10.1097/PAS.0000000000001076.
24. Cheuk W. IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. / Cheuk W., Chan J.K. // Adv Anat Pathol. – 2010. – Vol. 17. – P. 303–332. doi: 10.1097/PAP.0b013e3181ee63ce.
25. Cheuk W. IgG4-related sclerosing disease: a potential new etiology of cutaneous pseudolymphoma. / Cheuk W., Lee K.C., Chong L.Y. [et al.] //

Am J Surg Pathol. – 2009. – Vol. 33. – P. 1713–1719. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181b201de.

26. Cheuk W. Chronic sclerosing dacryoadenitis: part of the spectrum of IgG4-related Sclerosing disease? / Cheuk W., Yuen H.K., Chan J.K. // Am J Surg Pathol. – 2007. – Vol. 31. – P. 643–645.
27. Cheuk W. Ocular adnexal lymphoma associated with IgG4+ chronic sclerosing dacryoadenitis: a previously undescribed complication of IgG4-related sclerosing disease. / Cheuk W., Yuen H.K., Chan A.C. [et al.] // Am J Surg Pathol. – 2008. – Vol. 32(8). – P. 1159-1167. doi: 10.1097/PAS.0b013e31816148ad.
28. Cheuk W. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. / Cheuk W., Yuen H.K., Chu S.Y. [et al.] // Am J Surg Pathol. - 2008. - Vol. 32(5). - P. 671-681. doi: 10.1097/PAS.0b013e318157c068.
29. Comings D.E. Familial multifocal fibrosclerosis. Findings suggesting that retroperitoneal fibrosis, mediastinal fibrosis, sclerosing cholangitis, Riedel's thyroiditis, and pseudotumor of the orbit may be different manifestations of a single disease. / Comings D.E., Skubi K.B., Van Eyes J., Motulsky A.G. // Ann Intern Med - 1967. - Vol. 66. - P. 884-892.
30. Davidson T.S. An experimental model of autoimmune pancreatitis in the rat. / Davidson T.S., Longnecker D.S., Hickey W.F. // Am J Pathol. – 2005. – Vol. 166(3). – P. 729-736.
31. Davies A.M. Structural determinants of unique properties of human IgG4-Fc. / Davies A.M., Rispens T., Ooijevaar-de Heer P. [et al.] // J. Mol. Biol. – 2014. – Vol. 426. – P. 630–644. doi: 10.1016/j.jmb.2013.10.039.
32. Della-Torre E. Immunology of IgG4-related disease. / Della-Torre E., Lanzillotta M., Doglioni C. // Clin Exp Immunol. – 2015. – Vol. 181(2). – P. 191-206. doi: 10.1111/cei.12641.
33. Deshpande V. Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. / Deshpande V., Chicano S., Finkelberg D. [et al.] // Am J Surg Pathol. – 2006. – Vol. 30. – P. 1537–1545.

34. Deshpande V. Subclassification of Autoimmune pancreatitis: a histologic classification with clinical significance. / Deshpande V., Gupta R., Sainani N.I. [et al.] // Am J Surg Pathol. – 2011. – Vol. 35. – P. 26–35. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182027717.
35. Deshpande V. Autoimmune pancreatitis: more than just a pancreatic disease? A contemporary review of its pathology. / Deshpande V., Mino-Kenudson M., Brugge W., Lauwers G.Y. // Arch Pathol Lab Med. – 2005. – Vol. 129(9). - P. 1148-1154.
36. Deshpande V. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. / Deshpande V., Zen Y., Chan J.K. [et al.] // Mod Pathol. – 2012. - Vol. 25(9). – P. 1181-1192. doi: 10.1038/modpathol.
37. Detlefsen S. Autoimmune pancreatitis. / Detlefsen S., Drewes A.M. // Scand J Gastroenterol. – 2009. – Vol. 44(12). – P. 1391-1407. doi: 10.3109/00365520903358881.
38. Detlefsen S. IgG4-related disease: a systemic condition with characteristic microscopic features. / Detlefsen S. // Histol Histopathol. – 2013. – Vol. 28(5). – P. 565-584. doi: 10.14670/HH-28.565.
39. Dhall D. Use of immunohistochemistry for IgG4 in the distinction of autoimmune pancreatitis from peritumoral pancreatitis. / Dhall D., Suriawinata A.A., Tang L.H. [et al.] // Hum Pathol. – 2010. – Vol. 41. – P. 643–652. doi: 10.1016/j.humpath.2009.10.019
40. Ebbo M. Pathologies associated with serum IgG4 elevation. / Ebbo M., Grados A., Bernit B. [et al]. // Int J Rheumatol. – 2012. – Vol. 2012. doi: 10.1155/2012/602809.
41. Ectors N. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. / Ectors N., Maillet B., Aerts R. [et al.] // Gut. – 1997. – Vol. 41(2). – P. 263-268.
42. Endo T. Amylase alpha-2A autoantibodies: novel marker of autoimmune pancreatitis and fulminant type 1 diabetes. // Endo T., Takizawa S., Tanaka S. [et al.] // Diabetes. – 2009. – Vol. 58. – P. 732–737. doi: 10.2337/db08-0493.

43. Frulloni L. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. / Frulloni L., Lunardi C., Simone R. [et al.] // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 2135–2142. doi: 10.1056/NEJMoa0903068.
44. Fujimori N. Retroperitoneal fibrosis associated with immunoglobulin G4-related disease. / Fujimori N., Ito T., Igarashi H. [et al.] // World J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19(1). – P. 35-41. doi: 10.3748/wjg.v19.i1.35.
45. Fukui Y. Possible involvement of Toll-like receptor 7 in the development of type 1 autoimmune pancreatitis. / Fukui Y., Uchida K., Sakaguchi Y. [et al.] // J Gastroenterol. – 2015. – Vol. 50. – P. 435–444. doi: 10.1007/s00535-014-0977-4.
46. Furukawa S. Clinical relevance of Küttner tumour and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. / Furukawa S., Moriyama M., Kawano S. [et al.] // Oral Dis. – 2015. – Vol. 21(2). – P. 257-262. doi: 10.1111/odi.12259.
47. Geyer J.T. IgG4-associated sialadenitis. / Geyer J.T., Deshpande V. // Curr Opin Rheumatol. – 2011. – Vol. 23(1). – P. 95-101. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283413011.
48. Geyer J.T. Chronic sclerosing sialadenitis (Kuttner tumor) is an IgG4-associated disease. / Geyer J.T., Ferry J.A., Harris N.L. [et al.] // Am J Surg Pathol. – 2010. – Vol. 34. – P. 202–210. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181c811ad.
49. Ghassem-Zadeh S. Distinct pathophysiological cytokine profiles for discrimination between autoimmune pancreatitis, chronic pancreatitis, and pancreatic ductal adenocarcinoma. / Ghassem-Zadeh S., Gaida M.M., Szanyi S. [et al.] // J Transl Med. – 2017. – Vol. 15(1). – P. 126. doi: 10.1186/s12967-017-1227-3.
50. Giat E. Cancer and autoimmune diseases. / Giat E., Ehrenfeld M., Shoenfeld Y. // Autoimmun Rev. – 2017. – Vol. 16(10). – P. 1049-1057. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.022

51. Gomes R.M. Unexpected benign histopathology after pancreatoduodenectomy for presumed malignancy: accepting the inevitable. / Gomes R.M., Bal M., Patkar S. [et al.] // Langenbecks Arch Surg. – 2016. – Vol. 401(2). – P. 169-179. doi: 10.1007/s00423-016-1372-9.
52. Hamaguchi Y. Prurigo nodularis-like skin eruptions in a patient with IgG4-related disease. / Hamaguchi Y., Yamada K., Kawano M. [et al.] // Eur J Dermatol. – 2013. – Vol. 23. – P. 541–542. doi: 10.1684/ejd.2013.2077.
53. Hamano H. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. / Hamano H., Kawa S., Horiuchi A. [et al.] // N Engl J Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 732-738.
54. Han G.J. IgG4-related lung disease: analysis of 8 cases and literature review]. / Han G.J., Hu H., Mao D. [et al.] // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. – 2017. – Vol. 40(3). – P. 193-198. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.03.010.
55. Hardacre J.M. Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. / Hardacre J.M., Iacobuzio-Donahue C.A., Sohn T.A. [et al.] // Ann Surg. – 2003. – Vol. 237(6). – P. 853-858.
56. Hirano K. Involvement of the biliary system in autoimmune pancreatitis: a follow-up study. / Hirano K., Shiratori Y., Komatsu Y. [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2003. – Vol. 1(6). – P. 453-464.
57. Hirano K. High-rate pulmonary involvement in autoimmune pancreatitis. / Hirano K., Kawabe T., Komatsu Y. [et al.] // Intern Med. – 2006. – Vol. 36. – P. 58-61.
58. Hubers L.M. IgG4-associated cholangitis: a comprehensive review. / Hubers L.M., Maillette de Buy Wenniger L.J., Doorenspleet M.E. [et al.] // Clin Rev Allergy Immunol. – 2015. – Vol. 48(2-3). – P. 198-206. doi: 10.1007/s12016-014-8430-2.
59. Ikeda T. IgG4-related skin manifestations in patients with IgG4-related disease. / Ikeda T., Oka M., Shimizu H. [et al] // Eur J Dermatol. – 2013. – Vol. 23. – P. 241–245. doi: 10.1684/ejd.2013.1958.

60. Inoue D. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. / Inoue D., Zen Y., Abo H. [et al.] // Radiology. – 2009. – Vol. 251(1). – P. 260-270. doi: 10.1148/radiol.2511080965.
61. Ishii K. Characterization of autoantibodies in pemphigus using antigen-specific enzyme-linked immunosorbent assays with baculovirus-expressed recombinant desmogleins. / Ishii K., Amagai M., Hall R.P. [et al.] // J Immunol. – 1997. – Vol. 159. – P. 2010–2017.
62. Ito S. Three cases of bronchial asthma preceding IgG4-related autoimmune pancreatitis. / Ito S., Ko S.B., Morioka M. [et al.] // Allergol Int. – 2012. – Vol. 61(1). – P. 171-174. doi: 10.2332/allergolint.11-CR-0352.
63. Jalilian C. IgG4-related disease with cutaneous manifestations treated with rituximab: case report and literature review. / Jalilian C., Prince H.M., McCormack C. [et al.] // Australas J Dermatol. – 2014. – Vol. 55. – P. 132–136. doi: 10.1111/ajd.12100
64. Kamisawa T. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. / Kamisawa T., Egawa N., Nakajima H. // Am J Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98(12). – P. 2811-2812.
65. Kamisawa T. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. / Kamisawa T., Okamoto A. // J Gastroenterol. – 2006. – Vol. 41(7). – P. 613-625.
66. Kamisawa T. Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. / Kamisawa T., Okazaki K., Kawa S. [et al.] // J Gastroenterol. – 2010. – Vol. 45(5). – P. 471-477.
67. Kamisawa T. Sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis differs from primary sclerosing cholangitis. / Kamisawa T., Takuma K., Anjiki H. [et al.] // World J Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15(19). – P. 2357-2360.

68. Kamisawa T. Autoimmune pancreatitis metachronously associated with retroperitoneal fibrosis with IgG4-positive plasma cell infiltration. / Kamisawa T., Chen P.Y., Tu Y. [et al.] // World J Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12. – P. 2955-2957.
69. Kamisawa T. Clinical characteristics of 327 Asian patients with autoimmune pancreatitis based on Asian diagnostic criteria. / Kamisawa T., Kim M.H., Liao W.C. [et al.] // Pancreas. – 2011. – Vol. 40. – P. 200-205.
70. Kanno A. Autoimmune pancreatitis with hepatic inflammatory pseudotumor. / Kanno A., Satoh K., Kimura K. [et al.] // Pancreas. – 2005. – Vol. 31. – P. 420-423.
71. Karim A.F. Soluble Interleukin-2 Receptor: A Potential Marker for Monitoring Disease Activity in IgG4-Related Disease. / Karim A.F., Eurelings L.E.M., Bansie R.D. [et al.] // Mediators Inflamm. – 2018. - 2018:6103064. doi: 10.1155/2018/6103064.
72. Kawa S. A novel immunoglobulin-immunoglobulin interaction in autoimmunity. / Kawa S., Kitahara K., Hamano H. [et al.] // PLoS One. – 2008. – Vol. 3. – P. e1637. doi: 10.1371/journal.pone.0001637.
73. Kawa S. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2013 II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. / Kawa S., Okazaki K., Kamisawa T. [et al.] // J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 49. – P. 765–784. doi: 10.1007/s00535-014-0944-0.
74. Kawa S. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. / Kawa S., Ota M., Yoshizawa K. [et al.] // Gastroenterology. – 2002. – Vol. 122(5). – P. 1264-1269.
75. Kawaguchi K. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. / Kawaguchi K., Koike M., Tsuruta K. [et al.] // Hum Pathol. - 1991. - Vol. 22. - P. 387-395.

76. Khosroshahi A. Cutaneous immunoglobulin G4-related systemic disease. / Khosroshahi A., Carruthers M.D., Deshpande V. [et al.] // Am J Med. – 2011. – Vol. 124. – P. e7–e8. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.03.011.
77. Khosroshahi A. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. / Khosroshahi A., Stone J.H. // Curr Opin Rheumatol. – 2011. – Vol. 23. – P. 57-66. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283418057.
78. Kim K.P. Autoimmune chronic pancreatitis. / Kim K.P., Kim M.H., Song M.H. [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99(8). – P. 1605-1616.
79. Kitagawa S. Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Kuttner's tumor). / Kitagawa S., Zen Y., Harada K. [et al.] // Am J Surg Pathol. – 2005. – Vol. 29. – P. 783–791.
80. Kountouras J. A concept on the role of Helicobacter pylori infection in autoimmune pancreatitis. / Kountouras J., Zavos C., Chatzopoulos D. // J Cell Mol Med. – 2005.- Vol. 9. – P. 196–207.
81. Koyabu M. Analysis of regulatory T cells and IgG4-positive plasma cells among patients of IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases. / Koyabu M., Uchida K., Miyoshi H. [et al.] // J Gastroenterol. – 2010. – Vol. 45. – P. 732-741. doi: 10.1007/s00535-010-0199-3.
82. Kusuda T. Involvement of inducible costimulator- and interleukin 10-positive regulatory T cells in the development of IgG4-related autoimmune pancreatitis. / Kusuda T., Uchida K., Miyoshi H. [et al.] // Pancreas. – 2011. – Vol. 40. – P. 1120–1130. doi: 10.1097/MPA.0b013e31821fc796.
83. Laco J. Idiopathic vs. secondary retroperitoneal fibrosis: a clinicopathological study of 12 cases, with emphasis to possible relationship to IgG4-related disease. / Laco J., Podhola M., Kamaradova K. [et al.] // Virchows Arch Int J Pathol. – 2013. – Vol. 463(5). – P. 721–730. doi: 10.1007/s00428-013-1480-7.
84. Lehman J.S. Increased immunoglobulin (Ig) G4-positive plasma cell density and IgG4/IgG ratio are not specific for IgG4-related disease in the skin. /

Lehman J.S., Smyrk T.C., Pittelkow M.R. // Am J Clin Pathol. – 2014. – Vol. 141. – P. 234–238. doi: 10.1309/AJCPTMWTCN04GSJH.

85. Mannion M. Successful treatment of pediatric IgG4 related systemic disease with mycophenolate mofetil: case report and a review of the pediatric autoimmune pancreatitis literature. / Mannion M., Cron R.Q. // Pediatr Rheumatol Online J. – 2011. – Vol. 9(1). – P. 1. doi: 10.1186/1546-0096-9-1.

86. Masaki Y. Cutoff values of serum IgG4 and histopathological IgG4+ plasma cells for diagnosis of patients with IgG4- related disease. / Masaki Y., Kurose N., Yamamoto M. [et al.] // Int J Rheumatol. – 2012. – Vol. 2012. 580814. doi: 10.1155/2012/580814.

87. Matsubayashi H. Diagnosis of autoimmune pancreatitis. / Matsubayashi H., Kakushima N., Takizawa K. [et al.] // World J Gastroenterol. – 2014. –Vol. 20(44). – P. 16559-16569. doi: 10.3748/wjg.v20.i44.16559.

88. Matsui S. Immunoglobulin G4-related lung disease: clinicoradiological and pathological features. / Matsui S., Hebisawa A., Sakai F. [et al.] // Respirology. – 2013. – Vol. 18(3). – P. 480-487. doi: 10.1111/resp.12016.

89. Merdrignac A. Pancreatic head cancer in patients with chronic pancreatitis. / Merdrignac A., Sulpice L., Rayar M. [et al.] // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. – 2014. – Vol. 13(2). – P. 192-197.

90. Miyoshi H. Circulating naive and CD4 + CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. / Miyoshi H., Uchida K., Taniguchi T. [et al.] // Pancreas. – 2008. – Vol. 36. – P. 133–140. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181577553.

91. Mulholland G.B. Immunoglobulin G4-related diseases in the head and neck: a systematic review. / Mulholland G.B., Jeffery C.C., Satija P., Côté D.W. // J Otolaryngol Head Neck Surg. – 2015. – Vol. 44. – P. 24. doi: 10.1186/s40463-015-0071-9.

92. Muraki T. Autoimmune pancreatitis and complement activation system. / Muraki T., Hamano H., Ochi Y. [et al.] // Pancreas. – 2006. – Vol. 32. – P. 16–21.
93. Mizushima I. Diagnostic sensitivity of cutoff values of IgG4-positive plasma cell number and IgG4-positive/CD138-positive cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease. / Mizushima I., Yamada K., Harada K. [et al.] // Mod Rheumatol. – 2017. - 1-7. doi: 10.1080/14397595.2017.1332540.
94. Nahon Uzan K. Is idiopathic chronic pancreatitis an autoimmune disease? / Nahon Uzan K., Lévy P., O'Toole D. [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2005. – Vol. 3(9). – P. 903-909.
95. Nakano S. Vanishing tumor of the abdomen in patient with Sjogren's syndrome. / Nakano S., Takeda I. Kitamura K. [et al.] // Dig Dis. – 1978. – Vol. 23. – P. 75–79.
96. Nakanuma Y. A novel approach to biliary tract pathology based on similarities to pancreatic counterparts: is the biliary tract an incomplete pancreas? / Nakanuma Y. // Pathol Int. – 2010. – Vol. 60. – P. 419–429. doi: 10.1111/j.1440-1827.2010.02543.x.
97. Nakanuma Y. Proposal of a new disease concept "biliary diseases with pancreatic counterparts". Anatomical and pathological bases. / Nakanuma Y., Harada K., Sasaki M., Sato Y. // Histol Histopathol. – 2014. – Vol. 29. – P. 1–10. doi: 10.14670/HH-29.1.
98. Nakazawa T. Diagnostic procedures for IgG4-related sclerosing cholangitis. / Nakazawa T., Ando T., Hayashi K. [et al.] // J Hepatobiliary Pancreat Sci. – 2011. –Vol. 18(2). – P. 127-136. doi: 10.1007/s00534-010-0320-2.
99. Ngwa T. Serum IgG4 elevation in pancreatic cancer: diagnostic and prognostic significance and association with autoimmune pancreatitis. / Ngwa T., Law R., Hart P. [et al.] // Pancreas. – 2015. – Vol. 44(4). – P. 557-560. doi: 10.1097/MPA.0000000000000297.

100. Nirula A. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. / Nirula A., Glaser S.M., Kalled S.L., Taylor F.R. // Curr Opin Rheumatol. – 2011. – Vol. 23(1). – P. 119-124. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283412fd4.
101. Nishimori I. IgG4-related autoimmune prostatitis: two cases with or without autoimmune pancreatitis. / Nishimori I., Kohsaki T., Onishi S. [et al.] // Intern Med. – 2007. – Vol. 46(24). – P. 1983-1989.
102. Nishimori I. Serum antibodies to carbonic anhydrase IV in patients with autoimmune pancreatitis. / Nishimori I., Miyaji E., Morimoto K. [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 274–281.
103. Nishimura T. Autoimmune pancreatitis with pseudocysts. / Nishimura T., Masaoka T., Suzuki H. [et al.] // J Gastroenterol. – 2004. – Vol. 39(10). – P. 1005-1010.
104. Nishino T. IgG4-related inflammatory pseudotumors mimicking multiple meningiomas. / Nishino T., Toda J., Nakatsuka T. [et al.] // Jpn J Radiol. – 2013. – Vol. 31(6). – P. 405-407. doi: 10.1007/s11604-013-0191-y.
105. Notohara K. Clinicopathological features of type 2 autoimmune pancreatitis in Japan: results of a multicenter survey. / Notohara K., Nishimori I., Mizuno N. [et al.] // Pancreas. – 2015. – Vol. 44(7). – P. 1072-1077. doi: 10.1097/MPA.0000000000000438.
106. Ohara H. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. / Ohara H., Okazaki K., Tsubouchi H. [et al.] // J Hepatobiliary Pancreat Sci. – 2012. – Vol. 19. – P. 536–542. doi: 10.1007/s00534-012-0521-y.
107. Ohana M. Multiple pancreatic masses associated with autoimmunity. / Ohana M., Okazaki K., Hajiro K., Kobashi Y. // Am J Gastroenterol. – 1998. –Vol. 93(1). – P. 99-102.
108. Okazaki K. Recent concept of autoimmune-related pancreatitis. / Okazaki K., Uchida K., Chiba T. // J Gastroenterol. – 2001. – Vol. 36(5). – P. 293-302.

109. Okazaki K. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. / Okazaki K., Uchida K., Ohana M. [et al.] // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118(3). – P. 573-581.
110. Okazaki K. Autoimmune pancreatitis. The past, present and future. / Okazaki K., Uchida K. // Pancreas. – 2015. – Vol. 44. – P. 1006–1016. doi: 10.1097/MPA.0000000000000382.
111. Pearson R.K. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? / Pearson R.K., Longnecker D.S., Chari S.T. [et al.] // Pancreas. – 2003. – Vol. 27(1). – P. 1-13.
112. Puxeddu I. Salivary Gland Pathology in IgG4-Related Disease: A Comprehensive Review. / Puxeddu I., Capecchi R., Carta F. [et al.] // J Immunol Res. -2018. - 2018:6936727. doi: 10.1155/2018/6936727.
113. Raess P.W. Overlapping morphologic and immunohistochemical features of hashimoto thyroiditis and IgG4-related thyroid disease. / Raess P.W., Habashi A., El Rassi E. [et al.] // Endocr Pathol. – 2015. – Vol. 26(2). – P. 170-177. doi: 10.1007/s12022-015-9368-5.
114. Raparia K. Inflammatory aortic aneurysm: possible manifestation of IgG4-related sclerosing disease. / Raparia K., Molina C.P., Quiroga-Garza G. [et al.] // Int J Clin Exp Pathol. – 2013. – Vol. 6(3). – P. 469-475.
115. Richter J.T. Extranodal Rosai-Dorfman disease presenting as a cardiac mass in an adult: report of a unique case and lack of relationship to IgG4-related sclerosing lesions. / Richter J.T., Strange R.G.Jr., Fisher S.I. [et al.] // Hum Pathol. – 2010. – Vol. 41. – P. 297–301. doi: 10.1016/j.humpath.2009.07.025.
116. Rossi G.M. Idiopathic mediastinal fibrosis: a systemic immune-mediated disorder. A Case Series and a Review of the Literature. / Rossi G.M., Emmi G., Corradi D. [et al.] // Clin Rev Allergy Immunol. – 2017. – Vol. 52(3).- P. 446-459. doi: 10.1007/s12016-016-8584-1.

117. Saeki T. Renal lesions in IgG4-related systemic disease. / Saeki T., Nishi S., Ito T. [et al.] // Intern Med. – 2007. – Vol. 46. – P. 1365-1371.
118. Sah R.P. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis. / Sah R.P., Chari S.T. // Curr Opin Rheumatol. – 2011. – Vol. 23. – P. 108–113. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283413469.
119. Saito T. A case of autoimmune pancreatitis responding to steroid therapy. Evidence of histologic recovery. / Saito T., Saito T., Tanaka S. [et al.] // Pancreatology. – 2002. – Vol. 2(6). – P. 550-556.
120. Sarles H. Chronic inflammatory sclerosis of pancreas – anautonomous pancreatic disease? / Sarles H., Sarles J.C., Muratore R., Guien C. // Am J Dig Dis. – 1961. - Vol. 6. – P. 688-698.
121. Sato Y. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. / Sato Y., Kojima M., Takata K. [et al.] // Mod Pathol. – 2009. – Vol. 22(4). – P. 589-599. doi: 10.1038/modpathol.2009.17.
122. Sato Y. Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4-positive cells: a clinical and pathological analysis of six cases. / Sato Y., Kojima M., Takata K. [et al.] // J Clin Pathol. – 2010. – Vol. 63(12). – P. 1084-1089. doi: 10.1136/jcp.2010.082958.
123. Sato Y. IgG4-related disease: historical overview and pathology of hematological disorders. / Sato Y., Notohara K., Kojima M. [et al.] // Pathol Int. – 2010. – Vol. 60. – P. 247–258. doi: 10.1111/j.1440-1827.2010.02524.x.
124. Sato Y. Clinicopathologic analysis of IgG4-related skin disease. / Sato Y., Takeuchi M., Takata K. [et al.] // Mod Pathol. – 2013. – Vol. 26. – P. 523–532. doi: 10.1038/modpathol.2012.196.
125. Satoguina J.S. T regulatory-1 cells induce IgG4 production by B cells: role of IL-10. / Satoguina J.S., Weyand E., Larbi J., Hoerauf A. // J Immunol. – 2005. – Vol. 174. – P. 4718-4726.

126. Schiffenbauer A.I. IgG4-related disease presenting as recurrent mastoiditis. / Schiffenbauer A.I., Wahl C., Pittaluga S. [et al.] // Laryngoscope. – 2012. – Vol. 122(3). – P. 681-684. doi: 10.1002/lary.22486.
127. Shimosegawa T. Autoimmune pancreatitis in Japan: overview and perspective. / Shimosegawa T., Kanno A. // J Gastroenterol. – 2009. –Vol. 44(6). – P. 503-517. doi: 10.1007/s00535-009-0054-6.
128. Smith C.D. Radical pancreatoduodenectomy for misdiagnosed pancreatic mass. / Smith C.D., Behrns K.E., van Heerden J.A., Sarr M.G. // Br. J. Surg. – 1994. - Vol. 81(4). – P. 585-589.
129. Sood S. Chronic sclerosing pancreatitis in Sjögren's syndrome: a case report. / Sood S., Fossard D.P., Shorrock K. // Pancreas. – 1995. – Vol. 10(4). – P. 419-421.
130. Stone J.H. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. / Stone J.H., Khosroshahi A., Deshpande V. [et al.] // Arthritis Rheum. – 2012. – Vol. 64(10). – P. 3061-3067. doi: 10.1002/art.34593.
131. Stone J.H. IgG4-related disease: nomenclature, clinical features, and treatment. / Stone J.H. // Semin Diagn Pathol. – 2012. – Vol. 29(4). – P. 177-190. doi: 10.1053/j.semdp.2012.08.002.
132. Strehl J.D. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. / Strehl J.D., Hartmann A., Agaimy A. // J Clin Pathol. – 2011. – Vol. 64. – P. 237 -243. doi: 10.1136/jcp.2010.085613.
133. Tabata T. Serum IgG4 concentrations and IgG4-related sclerosing disease. / Tabata T., Kamisawa T., Takuma K. [et al.] // Clin Chim Acta. – 2009. – Vol. 408. – P. 25–28. doi: 10.1016/j.cca.2009.06.036.
134. Takahashi K. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholecystitis presenting as gallbladder cancer: a case report. / Takahashi K., Ito H., Katsube T. [et

al.] // Surg Case Rep. – 2015. – Vol. 1(1). – P. 120. doi: 10.1186/s40792-015-0123-4.

135. Takahashi H. The immunobiology and clinical characteristics of IgG4 related diseases. / Takahashi H., Yamamoto M., Tabeya T. [et al.] // J Autoimmun. – 2012. – Vol. 39(1-2). – P. 93-96. doi: 10.1016/j.jaut.2012.01.007.
136. Takato H. Nonspecific interstitial pneumonia with abundant IgG4-positive cells infiltration, which was thought as pulmonary involvement of IgG4-related autoimmune disease. / Takato H., Yasui M., Ichikawa Y. [et al.] // Intern Med. – 2008. – Vol. 47. – P. 291-294.
137. Takayama M. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. / Takayama M., Hamano H., Ochi Y. [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99(5). – P. 932-937.
138. Takizawa S. HSP 10 is a new autoantigen in both autoimmune pancreatitis and fulminant type 1 diabetes. / Takizawa S., Endo T., Wanjia X. [et al.] // Biochem Biophys Res Commun. – 2009. – Vol. 386. – P. 192–196. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.06.009.
139. Takuma K. Metachronous extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. / Takuma K., Kamisawa T., Anjiki H. [et al.] // Intern Med. – 2010. – Vol. 49(6). – P. 529-533.
140. Tanaka K. A case of isolated IgG4-related interstitial pneumonia: a new consideration for the cause of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. / Tanaka K., Nagata K., Tomii K., Imai Y. // Chest. – 2012. – Vol. 142. – P. 228–230. doi: 10.1378/chest.11-1858.
141. Tanaka S. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus. / Tanaka S., Kobayashi T., Momotsu T. // N Engl J Med. – 2000. – Vol. 342(24). – P. 1835-1837.
142. Tenny S.O. Rosai-Dorfman disease presenting as a breast mass and enlarged axillary lymph node mimicking malignancy: a case report and review of the

literature. / Tenny S.O., McGinness M., Zhang D. [et al.] // Breast J. – 2011. –Vol. 17. – P. 516–520. doi: 10.1111/j.1524-4741.2011.01131.x.

143. Thompson J.S. Pancreaticoduodenectomy for suspected but unproven malignancy. / Thompson J.S., Murayama K.M., Edney J.A., Rikkers L.F. // Am J Surg. – 1994. – Vol. 168(6). – P. 571-575.
144. Toki F. An unusual type of chronic pancreatitis showing “diffuse irregular narrowing of the entire main pancreatic duct” on ERCP–a report of four cases. / Toki F., Kozu T., Oi I. [et al.] // Endoscopy. – 1992. – Vol. 24. – P. 640.
145. Tran C.T. Autoimmune pancreatitis in an Asian-dominant American population. / Tran C.T., Chan O.T., Wong L.M., Wong L.L. // Hawaii J Med Public Health. – 2012. – Vol. 71(1). – P. 13-18.
146. Tsuboi H. Inflammatory pseudotumors in multiple organs associated with elevated serum IgG4 level: recovery by only a small replacement dose of steroid. / Tsuboi H., Inokuma S., Setoguchi K. [et al.] // Intern Med. – 2008. – Vol. 47. – P. 1139-1142.
147. Uchida K. Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on nationwide survey in 2009. / Uchida K., Masamune A., Shimosegawa T. [et al.] // Int J Rheumatol. – 2012. –Vol. 2012. – P. 358-371. doi: 10.1155/2012/358371.
148. Uchida K. Clinical and pathophysiological aspects of type 1 autoimmune pancreatitis. / Uchida K., Okazaki K. //J Gastroenterol. – 2018. Vol. 53(4). – P. 475-483. doi: 10.1007/s00535-018-1440-8.
149. Uchida K. Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis. / Uchida K., Okazaki K., Konishi Y. [et al.] // Am J Gastroenterol. – 2000. – Vol. 95. – P. 2788–2794.
150. Uchida K. Experimental immune-mediated pancreatitis in neonatally thymectomized mice immunized with carbonic anhydrase II and lactoferrin. / Uchida K., Okazaki K., Nishi T. [et al.] // Lab Invest. – 2002. – Vol. 82(4). – P. 411-424.

151. Uehara T. Comparison of histopathological features of pancreatic carcinoma and type 1 autoimmune pancreatitis. / Uehara T., Hamano H., Kawa S. [et al.] // Pathol Int. – 2014. – Vol. 64(2). – P. 51-57. doi: 10.1111/pin.12136.
152. Umehara H. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. / Umehara H., Okazaki K., Masaki Y. [et al.] // Mod Rheumatol / Jpn Rheum Assoc. – 2012. – Vol. 22(1). – P. 1–14. doi: 10.1007/s10165-011-0508-6.
153. van der Neut Kolfschoten M. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. / van der Neut Kolfschoten M., Schuurman J., Losen M. [et al.] // Science. – 2007. – Vol. 317. – P. 1554–1557.
154. van Gulik T.M. Incidence and clinical findings of benign, inflammatory disease in patients resected for presumed pancreatic head cancer. / van Gulik T.M., Reeders J.W., Bosma A. [et al.] // Gastrointest Endosc. – 1997. – Vol. 46(5). – P. 417-423.
155. van Heerde M.J. Prevalence of autoimmune pancreatitis and other benign disorders in pancreatoduodenectomy for presumed malignancy of the pancreatic head. / van Heerde M.J., Biermann K., Zondervan P.E. [et al.] // Dig Dis Sci. – 2012. – Vol. 57(9). – P. 2458-2465. doi: 10.1007/s10620-012-2191-7.
156. Vasile D. The surgical treatment of chronic pancreatitis: a clinical series of 17 cases. / Vasile D., Ilco A., Popa D. [et al.] // Chirurgia (Bucur). – 2013. – Vol. 108(6). – P. 794-799.
157. Wakabayashi T. Long-term prognosis of duct-narrowing chronic pancreatitis: strategy for steroid treatment. / Wakabayashi T., Kawaura Y., Satomura Y. [et al.] // Pancreas. – 2005. – Vol. 30(1). – P. 31-39.
158. Wallace Z.S. IgG4-related disease and hypertrophic pachymeningitis. / Wallace Z.S., Carruthers M.N., Khosroshahi A. [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2013. – Vol. 92(4). – P. 206-216. doi: 10.1097/MD.0b013e31829cce35.

159. Wallace Z.S. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. / Wallace Z.S., Deshpande V., Mattoo H. [et al.] // Arthritis Rheumatol. - 2015. – Vol. 67(9). – P. 2466-2475. doi: 10.1002/art.39205.
160. Wang J. IgG4-related lung disease manifested as pneumonia in puerperium: a case report. / Wang J., Zeng Y., Gu Y., Li S. // Int J Clin Exp Pathol. – 2015. – Vol. 8(3). – P. 3312-3315.
161. Wang Y. Biliary tree stem cells, precursors to pancreatic committed progenitors: evidence for possible life-long pancreatic organogenesis. / Wang Y., Lanzoni G., Carpino G. [et al.] // Stem Cells. – 2013. – Vol. 31. – P. 1966–1979. doi: 10.1002/stem.1460.
162. Watanabe T. Involvement of activation of toll-like receptors and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors in enhanced IgG4 responses in autoimmune pancreatitis. / Watanabe T., Yamashita K., Fujikawa S. [et al.] // Arthritis Rheum. – 2012. – Vol. 64. – P. 914–924. doi: 10.1002/art.33386.
163. Watanabe T. Toll-like receptor activation in basophils contributes to the development of IgG4 related disease. / Watanabe T., Yamashita K., Sakurai T. [et al.] // J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 48. – P. 247–253. doi: 10.1007/s00535-012-0626-8.
164. Weber S.M. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. / Weber S.M., Cubukcu-Dimopulo O., Palesty J.A. [et al.] // J Gastrointest Surg. – 2003. – Vol. 7(1). – P. 129-139.
165. Wu L. Clinical features and comprehensive diagnosis of autoimmune pancreatitis in China. / Wu L., Li W., Huang X., Wang Z. // Digestion. – 2013. – Vol. 88. – P. 128-134. doi: 10.1159/000353597.
166. Xiao X. The immunologic paradoxes of IgG4-related disease. / Xiao X., Lian M., Zhang W. [et al.] // Clin Rev Allergy Immunol. – 2018. – Vol. 54(2). – P. 344-351. doi: 10.1007/s12016-018-8679-y.

167. Yadav D. Idiopathic tumefactive chronic pancreatitis: clinical profile, histology, and natural history after resection. / Yadav D., Notahara K., Smyrk T.C. [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2003. – Vol. 1(2). – P. 129-135.

168. Yamamoto M. Everyday clinical practice in IgG4-related dacryoadenitis and/or sialadenitis: results from the SMART database. / Yamamoto M., Yajima H., Takahashi H. [et al.] // Mod Rheumatol / Jpn Rheum Assoc. - 2015. – Vol. 25(2). – P. 199-204. doi: 10.3109/14397595.2014.950036.

169. Yamamoto M. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. / Yamamoto M., Harada S., Ohara M. [et al.] // Rheumatology (Oxford). – 2005. – Vol. 44. – P. 227–234.

170. Yamamoto M. Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases. / Yamamoto M., Tabeya T., Naishiro Y. [et al.] // Mod Rheumatol. – 2012. – Vol. 22(3). – P. 419-425. doi: 10.1007/s10165-011-0532-6.

171. Yamashina M. Comparative study on experimental autoimmune pancreatitis and its extrapancreatic involvement in mice. / Yamashina M., Nishio A., Nakayama S. [et al.] // Pancreas. – 2012. – Vol. 41. – P. 1255–1262. doi: 10.1097/MPA.0b013e31824a0e58.

172. Yanagawa M. Basophils activated via TLR signaling may contribute to pathophysiology of type 1 autoimmune pancreatitis. /Yanagawa M., Uchida K., Ando Y. [et al.] // J Gastroenterol. – 2018. – Vol. 53(3). – P. 449-460. doi: 10.1007/s00535-017-1390-6.

173. Yoshida K. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. / Yoshida K., Toki F., Takeuchi T. [et al.] // Dig Dis Sci. - 1995. – Vol. 40. - P. 1561-1568.

174. Zamboni G. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. / Zamboni G., Luttges J., Capelli P. [et al.] // Virchows Arch. - 2004. - Vol. 445. - P. 552-563.

175. Zen Y. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. / Zen Y., Inoue D., Kitao A. [et al.] // Am J Surg Pathol. – 2009. – Vol. 33. – P. 1886–1893. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181bd535b.
176. Zen Y. IgG4-related disease: a crosssectional study of 114 cases. / Zen Y., Nakanuma Y. // Am J Surg Pathol. – 2010. – Vol. 34. –P. 1812–1819.
177. Zen Y. A case of retroperitoneal and mediastinal fibrosis exhibiting elevated levels of IgG4 in the absence of sclerosing pancreatitis (autoimmune pancreatitis). / Zen Y., Sawazaki A., Miyayama S. [et al.] // Hum Pathol. - 2006. – Vol. 37(2). – P. 239-243.
178. Zen Y. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. / Zen Y., Fujii T., Harada K. [et al.] // Hepatology. - 2007. - Vol. 45. - P. 1538-1546.
179. Zen Y., Harada K., Sasaki M. IgG4-related Sclerosing Cholangitis With and Without Hepatic Inflammatory Pseudotumor, and Sclerosing Pancreatitis-associated Sclerosing Cholangitis Do They Belong to a Spectrum of Sclerosing Pancreatitis? / Zen Y., Harada K., Sasaki M. // Am J Surg Pathol. - 2004. – Vol. 28. - P. 1193-1203.
180. Zen Y. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. / Zen Y., Kitagawa S., Minato H. [et al.] // Hum Pathol. – 2005. – Vol. 36. – P. 710-717.
181. Zhang L. Autoimmune pancreatitis (AIP) type 1 and type 2: an international consensus study on histopathologic diagnostic criteria. / Zhang L., Chari S., Smyrk T.C. [et al.] // Pancreas. – 2011. – Vol. 40(8). – P. 1172-1179. doi: 10.1097/MPA.0b013e318233bec5.
182. Zhang L. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. / Zhang L., Notohara K., Levy M.J. [et al.] // Mod Pathol. – 2007. – Vol. 20. – P. 23–28.
183. Zhong W. A rare case of ureteral IgG4 disease masquerading as urothelial carcinoma. / Zhong W., Kam J., Beattie K. [et al.] // Urology. – 2018. - pii: S0090-4295(18)30484-9. doi: 10.1016/j.urology.2018.05.019.