

21. Marzioni M., Francis H., Benedetti A. et al. Ca<sup>2+</sup>-Dependent Cytoprotective Effects of Ursodeoxycholic and Tauroursodeoxycholic Acid on the Biliary Epithelium in a Rat Model of Cholestasis and Loss of Bile Ducts // Am. J. Pathol. – 2006. – Vol. 168, No. 2. – P. 398–409.
22. Maton P.N. Profile and assessment of GERD pharmacotherapy // Cleve Clin. J. Med. – 2003. – Vol. 70, No. 5. – S. 51–70.
23. Mego M., Holec V., Drgona L. et al. Probiotic bacteria in cancer patients undergoing chemotherapy and radiation therapy // Complement Ther. Med. – 2013. – Vol. 21, No. 6. – P. 712–723.
24. Sadzuka Y., Matsuura M., Sonobe T. The effect of taurine, a novel biochemical modulator, on the antitumor activity of doxorubicin // Biol. Pharm. Bull. – 2009. – Vol. 32, No. 9. – P. 1584–1587.
25. Sonis S.T., Elting L.S., Keefe D. et al. Perspectives on cancer therapy induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology and consequences for patients // Cancer Supplement. – 2004. – Vol. 100, No. 9. – P. 1995–2025.
26. Takatani T., Takahashi K., Uozumi Y. et al. Taurine inhibits apoptosis by preventing formation of the Apaf-1/caspase9-apoptosome // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2004. – Vol. 287, No. 4. – P. 949–953.
27. Shimizu N., Watanabe T., Arakawa T. et al. Pentoxifylline accelerates gastric ulcer healing in rats: roles of tumor necrosis factor alpha and neutrophils during the early phase of ulcer healing // Digestion. – 2000. – Vol. 61, No. 3. – P. 157–64.

Поступила 25.11.2016

### Сведения об авторах

**Осадчук Алексей Михайлович**, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета.

Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

E-mail: maxlife2004@mail.ru.

**Давыдкин Игорь Леонидович**, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

E-mail: dagi2006@rambler.ru.

**Гриценко Тарас Алексеевич**, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета, врач-гематолог гематологического отделения № 1 клиники Самарского государственного медицинского университета.

Адрес: 443079, г. Самара, проспект Карла Маркса, 165 Б.

E-mail: taras876@mail.ru.

УДК 616-006.441

## ПРОБЛЕМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ И IGG4-АССОЦИИРОВАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛИМФОУЗЛОВ

Г.В. Шамаева<sup>2</sup>, И.Б. Ковынев<sup>1</sup>, И.Н. Нечунаева<sup>2</sup>, Л.М. Маслова<sup>2</sup>, М.М. Агакишиев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО "Новосибирский Государственный медицинский университет" Минздрава России

<sup>2</sup> Городской гематологический центр ГБУЗ НСО "ГКБ № 2", Новосибирск

E-mail: post\_gem@mail.ru

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS PROBLEMS OF MALIGNANT LYMPHOMA AND IGG4-RELATED DISEASES WITH LYMPH NODE INVOLVEMENT

G.V. Shamaeva<sup>2</sup>, I.B. Kovynev<sup>1</sup>, I.N. Nechunaeva<sup>2</sup>, L.M. Maslova<sup>2</sup>, M.M. Agakishiev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University

<sup>2</sup> City Hematology Center of Municipal City Hospital No. 2, Novosibirsk

Продemonстрирован клинический случай IgG4-ассоциированного заболевания с синдромом лимфаденопатии и спленомегалии. Приведена подробная литературная справка по проблеме. Обозначен алгоритм дифференциального диагноза, приведены критерии диагноза и подходы к терапии.

**Ключевые слова:** IgG4-ассоциированное заболевание, мультифокальный фибросклероз, неходжкинская лимфома, дифференциальный диагноз лимфаденопатии и спленомегалии.

The medical case of IgG4-associated disease with the syndrome of lymphadenopathy and splenomegaly was shown. There is a detailed literary reference with regard to the problem. The scheme of differential diagnosis is marked. Diagnosis criteria and ways of treatment are given.

**Key words:** IgG4-associated disease, multifocal fibrosclerosis, Non Hodgkin lymphoma, differential diagnosis of lymphadenopathy and splenomegaly.

IgG4-ассоциированное заболевание (IgG4-C3) – недавно признанная нозология, представляющая собой полиорганное, мультисистемное иммунное расстройство, основной характеристикой которого является массивный фиброз различных тканей и склонность к образованию опухолеподобных очагов в паренхиматозных органах, в том числе – в лимфатических узлах и селезенке [1]. В 1995 г. K. Yoshida подробно описал склеротическую псевдотуморозную форму аутоиммунного панкреатита, протекающего с сужением протоков поджелудочной железы [2]. Среди особенностей гистоморфологической картины, наряду с фиброзом, была выявлена массивная плазматочная инфильтрация. Заболевание отличалось высокой эффективностью глюкокортикостероидов. К 2000 году была обнаружена связь аутоиммунного панкреатита с повышением уровня в сыворотке крови IgG 4 типа и инфильтрацией ткани IgG4-плазматитами, а также фибросклерозом и облитерирующим флебитом. В 2003 г. T. Kamisawa объединил заболевания, ассоциированные с высокой экспрессией IgG4, в отдельную нозологическую форму и назвал его “аутоиммунное заболевание, связанное с IgG4” [3]. В феврале 2010 группа изучения IgG4-ассоциированных заболеваний, курируемая министерством здравоохранения Японии, разработала окончательное название нозологии – “заболевание, связанное с IgG4” (IgG4-related disease).

Морфологический субстрат поражения представлен выраженной инфильтрацией из лимфоцитов, плазматических и лимфоплазматических клеток, секретирующих 4-тип иммуноглобулиновых молекул класса G и выраженным фиброзом [4].

В крови пациентов наблюдается необычно высокий уровень минорного IgG 4 типа, в норме выявляемого лишь в следовых концентрациях и составляющего не более 5% от всего количества IgG крови (0,1–1,2 г/л) [5].

При этом вопрос о природе индукторов процесса и роли IgG именно 4 типа остается открытым. Обсуждается возможная роль врожденных аномалий механизмов адаптивного иммунитета [6].

Клинической особенностью патологии является высокая эффективность терапии стероидами и антиCD20-моноклональными антителами с редукцией отложений коллагена и благоприятным прогнозом при правильно подобранной терапии [7, 8].

Отмечено крайнее клиническое разнообразие поражений органов и тканей. Среди них поджелудочная железа, желчевыводящие пути и желчный пузырь, печень, слюнные железы, мягкие ткани шеи, ткани глазницы и глаз, щитовидная железа, легкие, почки, мочеточники, за грудинное и ретроперитонеальное пространства, сосудистая система, ЦНС, предстательная и молочные железы.

У 80% пациентов наблюдается лимфаденопатия, а примерно в 30% случаев заболевание может дебютировать лимфопролиферативной симптоматикой, что требует от онкогематолога и гематолога проведения дифференциального диагноза со злокачественной лимфомой [9].

Несмотря на то, что болезнь была описана во всем мире, истинная эпидемиология IgG4-ассоциированного заболевания остается неизвестной. Исследование, проведенное в Японии в 2009 году, показало, что частота встре-

чаемости заболевания составляет примерно 60 человек на миллион жителей. Заболевание, как правило, развивается у лиц в возрасте от 59 до 68 лет, с преобладанием мужчин (2,8: 1). Патология имеет клинические проявления, позволяющие предполагать диагноз злокачественной опухоли [10]. Литературных данных о распространенности IgG4-заболевания в России авторами не найдено.

**Клинический случай.** Пациент 77 лет, болен с 05.2013 года: отмечал нарастающую слабость и немотивированное похудание. В условиях многопрофильного стационара проводился онкологический поиск, однако опухолевого заболевания найдено не было. Пациент был выписан с диагнозом: хронический атрофический гастрит с синдромом диспепсии. Полипы толстой кишки (гистологически – тубулярная аденома с умеренной дисплазией). ИБС. Стенокардия напряжения ФК I. ПИКС (2004 г.). ХСН 2А.ФК2. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей 2 ст., склеротическая окклюзия артерий голени. Варикозная болезнь нижних конечностей. ХВН 2. Хроническая болезнь почек, гидрокаликоз обеих почек, пиелэктазия справа, вторично-сморщенная правая почка. Хр. пиелонефрит, латентное течение. Хр. простатит. ХБП 3 (СКФ=32,7 мл/мин). Данные спиральной компьютерной томографии определили наличие неспецифического интерстициального пневмонита с массивным легочным фиброзом неясного происхождения и увеличением внутригрудных лимфоузлов.

Больной осмотрен гематологом. Выявлена генерализованная периферическая лимфаденопатия. Лимфатические узлы множественные, плотные, размерами от 1,5 (шейные) до 3 см (паховые). Отмечена гепато-спленомегалия (S селезенки по УЗИ до 70 см<sup>2</sup>). Дифференциальный диагноз проводился между мелкоклеточными лимфомами (в том числе – парапротенемическими) и реактивным лимфопролиферативным синдромом. При дообследовании обнаружена поликлональная гипергаммаглобулинемия 61,9% с гипоальбуминемией и резким повышением IgG (до 58,2 г/л против 15,6 г/л в норме). М-градиент отсутствовал. При иммунофиксации крови и мочи белок Бенс-Джонса так же был отрицательным. Тем не менее, фрилайт-тест показал резкое нарушение соотношения свободных легких цепей Ig в пользу κ (2,06 при норме до 1,65).

Была проведена операционная биопсия пахового лимфоузла. Верификация процесса вызвала затруднения у морфологов и гистологические препараты биопсированного лимфоузла были отправлены в референс-лабораторию ГНЦ МЗ (г. Москва). Учитывая быструю отрицательную динамику общего состояния пациента в целях стабилизации процесса, больному был проведен курс полихимиотерапии по схеме R-COP. Однако, по заключению референс-лаборатории, убедительных данных за лимфому выявлено не было. Морфологом ГНЦ МЗ было высказано предположение об IgG4-связанном заболевании с вторичной лимфаденопатией.

В трепанобиоптате были обнаружены очаговые плазматочные инфильтраты. Предположение об IgG4-C3 нашло свое подтверждение благодаря исследованию концентрации IgG4 в крови пациента. Его уровень оказался вдвое выше нормы – более 2,5 г/л против 0,1–1,2. Таким

образом, были получены все необходимые диагностические критерии IgG4-C3 (Okazaki et al., 2006 [11]; Masaki Y. et al., 2008 [12]). Единственный курс полихимиотерапии с ритуксимабом привел к быстрой регрессии лимфаденопатии, уменьшению дыхательной недостаточности и общему улучшению самочувствия пациента, что характерно для IgG4-ассоциированной патологии и подтверждается многочисленными наблюдениями в клинике по данным литературы [7,8]. В динамике (июнь 2015 г.) сохранялась полная ремиссия лимфопролиферативного синдрома; значительно повысился общесоматический статус (нормализовался аппетит, на 6 кг увеличился вес). Пациент стал активен, ведет образ жизни, соответствующий его возрасту, состоит под диспансерным наблюдением ревматолога.

Выводы:

1. Все случаи лимфопролиферативного синдрома, протекающего с массивными фиброзно-склеротическими изменениями внутренних органов и сосудов конечностей, необходимо тестировать на IgG4-C3.
2. Наличие в биоптатах тканей морфологически идентифицированных инфильтратов из клеток лимфоплазмозитарного ряда в сочетании с поликлональной гипер-гаммаглобулинемией требуют исследования уровня IgG4 крови и исключения IgG4-C3.
3. Для эффективной дифференциальной диагностики между парапротеинемическими вариантами неходжкинских лимфом и IgG4-связанным заболеванием, протекающим с лимфопролиферативным синдромом, требуется высокая степень информированности врача-гематолога и онколога о пограничных иммунопатологических состояниях, "имитирующих" лимфоидную опухоль.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Седышев С.Х., Васильев В.И., Ковригина А.М. и др. Заболевание, связанное с IgG4: характеристика группы больных и терапия ритуксимабом // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 2. – С. 48–53.
2. Yoshida K., Toki F., Takeuchi T. et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis // Dig. Dis. Sci. – 2006. – Vol. 40. – P. 1561–1568.
3. Kamisawa T. Is it time to reconsider autoimmune pancreatitis? // J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 41 (12). – P. 1240–1.
4. Ghably J.G., Borthwick T. et al. IgG4-related disease: a primer on diagnosis and management // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2015. – Vol. 114, Issue 6. – P. 447–454.
5. Lighaam L.C., Aalberse R.C., Rispens T. IgG4-related fibrotic diseases from an immunological perspective: regulators out of control? // Int. J. Rheumatol. – 2012. – P. 78.
6. Della-Torre E., Lanzillotta M., Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease // Clin Exp Immunol. – 2015. – Vol. 181 (2). – P. 191–206.
7. Stone J.H., Zen Y., Deshpande V. IgG4-related disease // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366 (6). – P. 539–51.
8. Yamamoto M., Awakawa T., Takahashi H. Is rituximab effective for IgG4-related disease in the long term? Experience of cases treated with rituximab for 4 years // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 74. – P. 146.
9. Koizumi S., Kamisawa T., Kuruma S. et al. Organ Correlation in IgG4-Related Diseases // J. Korean Med. Sci. – 2015. – Vol. 30 (6). – P. 743–83.
10. Uchida K., Masamune A., Shimosegawa T. et al. The prevalence of IgG4-related disease in Japan, based on a nationwide survey in 2009 // Int. J. Rheumatol. – 2012. – P. 358–371.
11. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T. et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal // J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 41. – P. 626–631.
12. Masaki Y., Sugai S., Umehara H. IgG4-related diseases including Mikuloc's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights // J. Rheumatol. – Vol. 37. – P. 1380–1385.

*Поступила 10.11.2016*

## Сведения об авторах

**Шамаева Галина Викторовна**, канд. мед. наук, врач отделения гематологии ГБУЗ НСО "ТКБ № 2" г. Новосибирска.

Адрес: 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21.

E-mail: post\_gem@mail.ru.

**Ковынев Игорь Борисович**, докт. мед. наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

E-mail: kovin\_gem@mail.ru.

**Нечунаева Ирина Николаевна**, канд. мед. наук, заведующая отделением гематологии ГБУЗ НСО "ТКБ № 2" г. Новосибирска.

Адрес: 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21.

E-mail: nechir@mail.ru.

**Маслова Людмила Михайловна**, заведующая гематологическим консультационным центром ГБУЗ НСО "ТКБ № 2", г. Новосибирск.

Адрес: 630051, г. Новосибирск, Дзержинского проспект, 44.

E-mail: post\_gem@mail.ru.

**Агакишиев Мехти Магомедович**, клинический ординатор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

E-mail: post\_gem@mail.ru.