

ПОРАЖЕНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ IGG4-АССОЦИИРОВАННОМ СИСТЕМНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.А. Смирнов, А.А. Гринь

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 129090 Москва, Большая Сухаревская пл., 3

Контакты: Владимир Александрович Смирнов vla_smirnov@mail.ru

IgG4-ассоциированное заболевание — недавно открытая патология, характеризующаяся поражением нескольких органов и выделенная как новая нозология только в 2012 г. Его этиология и патогенез во многом остаются непонятными, однако результаты многих исследований позволяют рассматривать его как уникальный патологический аутоиммунный процесс, в который вовлечены различные органы и ткани. Изначально IgG4-ассоциированным заболеванием считали исключительно поражение поджелудочной железы и формулировали диагноз как «аутоиммунный IgG4-ассоциированный панкреатит». Но в последние годы появились данные, свидетельствующие о вовлечении в патологический процесс иных систем органов, в том числе центральной нервной системы. Критерии диагностики постоянно совершенствуются, позволяя относить к IgG4-ассоциированному заболеванию случаи, которые ранее расценивались как иные виды патологии. В данном обзоре представлены имеющиеся на сегодняшний день данные об этиологии и патогенезе, критериях диагностики IgG4-ассоциированного заболевания, а также о потенциальных формах поражения структур центральной нервной системы.

Ключевые слова: IgG4-ассоциированное заболевание, системное поражение, аутоиммунное заболевание, пахименингит, гипопизит

Для цитирования: Смирнов В.А., Гринь А.А. Поражение центральной нервной системы при IgG4-ассоциированном системном заболевании: обзор литературы. Нейрохирургия 2020;22(3):84–101.

DOI: 10.17650/1683-3295-2020-22-3-84-101



Central nervous system damage in IgG4-related disease: review

V.A. Smirnov, A.A. Grin

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department;
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090, Russia

IgG4-related disease is a new and recently described and determined disease involving multiple organs. Its etiology and pathogenesis are still not fully understood. However according to multiple studies this disease should be considered as a unique pathological autoimmune unity involving various organs and tissues. IgG4-related disease was first considered as a form of pancreatic inflammatory process and diagnosed as IgG4-related autoimmune pancreatitis. However current data demonstrate the potential involvement of almost all tissues and organs including central nervous system. Diagnostic criteria are being reviewed annually resulting in IgG4-related disease diagnosis in many considered differently cases. This review presents current literature data related to IgG4-related disease etiology and pathogenesis, diagnostic criteria and potential forms of central nervous system IgG4-related injury.

Key words: IgG4-related disease, systemic lesion, autoimmune disease, pachymeningitis, hypophysitis

For citation: Smirnov V.A., Grin A.A. Central nervous system damage in IgG4-related disease: review. Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2020;22(3):84–101. (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы исследователи и практические врачи обращают все больше внимания на новую патологию — так называемое IgG4-ассоциированное сис-

темное заболевание (IgG4-AC3). Данная патология была выделена как самостоятельная нозология менее 10 лет назад. IgG4-AC3 характеризуется диффузным или очаговым воспалительным поражением органов

и тканей плазматическими клетками, экспрессирующими иммуноглобулин G4 (IgG4), с последующим развитием облитерирующего флебита и фибросклероза этих органов и сопровождается повышением содержания IgG4 в сыворотке крови. Активность заболевания варьирует, при этом может иметь место поражение как одного органа, так и двух и более органов одной или нескольких систем [1].

Ранее использовалось несколько терминов для обозначения данного заболевания: IgG4-ассоциированная системная склерозирующая болезнь (IgG4-related systemic sclerosing disease) [2], системный IgG4-ассоциированный плазмацитарный синдром (systemic IgG4-related plasmacytic syndrome) [3], IgG4-позитивный мультиорганый лимфопролиферативный синдром (IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome) [4]. Лишь в 2012 г. на I Международном симпозиуме, посвященном IgG4-ассоциированным заболеваниям, который прошел в Бостоне (США) под председательством проф. D. Stone из клиники Массачусетса, были приняты диагностические критерии и номенклатура болезни (табл. 1). При этом было предложено использовать единое название для обозначения всех известных на тот момент проявлений, затрагивающих различные системы и органы, — IgG4-АСЗ, или IgG4-ассоциированная болезнь [5].

ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О IgG4-АССОЦИИРОВАННОМ СИСТЕМНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ

Заболевания, которые впоследствии объединят под диагнозом IgG4-АСЗ, были впервые описаны еще в конце XIX в.: в 1892 г. Д. Микулич описал случай симметричного опухолевого поражения слезных, околоушных и поднижнечелюстных слюнных желез [6].

В дальнейшем было установлено, что процесс имеет не опухолевую, а воспалительную природу и связан с выраженной мононуклеарной инфильтрацией пораженных органов. Данную патологию позднее назвали болезнью Микулича и рассматривали как одну из форм синдрома Шегрена. В 1896 г. аналогичный случай был описан Н. Kuttner [7].

Выделение IgG4-АСЗ как самостоятельной нозологии во многом обусловлено исследованиями воспалительных заболеваний поджелудочной железы, а точнее аутоиммунного панкреатита (АИП). На протяжении многих лет IgG4-АСЗ рассматривали только как патологию поджелудочной железы, однако совсем недавно — с конца 2000-х годов — получены доказательства распространенного характера заболевания и наличия его проявлений в других системах органов, в том числе в центральной нервной системе.

В середине XX в. активное изучение этиологии и патогенеза хронического панкреатита стало предпосылкой к появлению аутоиммунной теории его развития [8]. В 1961 г. Н. Sarles и соавт. описали случай панкреатита у пациента с выраженной гипергаммаглобулинемией, воспалительной инфильтрацией и склерозом паренхимы железы [9]. Впоследствии эта патология была названа АИП [5]. В конце 1960-х годов был впервые описан случай семейного мультифокального фибросклероза с развитием очагов медиастинального и ретроперитонеального фиброза, склерозирующего холангита, тиреоидита и псевдоопухоли глазницы без вовлечения в процесс поджелудочной железы [10]. По современным представлениям, этот случай можно расценивать как проявление именно IgG4-АСЗ. В 1975 г. R. Waldrem описал семейный случай сочетанного поражения поджелудочной железы и печеночных протоков у брата и сестры, также квалифицированный как

Таблица 1. Номенклатура системных проявлений IgG4-ассоциированного системного заболевания для отдельных органных поражений (Stone J. H. и соавт. в модификации К. Okazaki и соавт. [5] с исправлениями)

Table 1. Nomenclature for individual organ system manifestations of IgG4-related systemic disease (Stone J. H. et al., as modified by K. Okazaki et al. [5], with corrections)

Орган, система, ткань Organ, system, tissue	Предпочтительное название Preferred name
Поджелудочная железа Pancreas	Аутоиммунный панкреатит (АИП) I типа (IgG4-ассоциированный АИП, или IgG4-АИП) Type I autoimmune pancreatitis (AIP) (IgG4-related AIP or IgG4-AIP)
Глаз Eye	IgG4-ассоциированное офтальмологическое заболевание — общий термин для периокулярной манифестации IgG4-ассоциированного системного заболевания. Выделено множество подтипов, некоторые характеристики которых приведены ниже IgG4-related ophthalmic disease is the general term for the peri-ocular manifestations of this disease. There are several subsets, outlined below
Слезные железы Lacrimal glands	IgG4-ассоциированный дакриoadенит IgG4-related dacryoadenitis
Мягкие ткани глазницы Orbital soft tissue	IgG4-ассоциированное воспаление тканей глазницы (воспалительная псевдоопухоль глазницы) IgG4-related orbital inflammation (orbital inflammatory pseudotumor)
Мышцы глазницы Extra-ocular muscle	IgG4-ассоциированный миозит глазницы IgG4-related orbital myositis

Окончание таблицы 1

End of the table 1

Орган, система, ткань Organ, system, tissue	Предпочтительное название Preferred name
Ткани глазницы с вовлечением иных анатомических структур Orbit with involvement of multiple anatomic structures	IgG4-ассоциированное панорбитальное воспаление (с вовлечением слезных желез, мышц глазницы и иные потенциальные внутриглазные осложнения) IgG4-related pan-orbital inflammation (includes lacrimal gland disease, extra-ocular muscle involvement, and other potential intra-orbital complications)
Слюнные железы Salivary glands	IgG4-ассоциированный сиаладенит, IgG4-ассоциированный паротит, IgG4-ассоциированная болезнь поднижнечелюстных слюнных желез IgG4-related sialadenitis, IgG4-related parotitis, IgG4-related submandibular gland disease
Твердая мозговая оболочка Pachymeninges	IgG4-ассоциированный пахименингит IgG4-related pachymeningitis
Гипофиз Hypophysis	IgG4-ассоциированный гипофизит IgG4-related hypophysitis
Щитовидная железа Thyroid	IgG4-ассоциированная тиреоидная болезнь (тиреоидит Риделя) IgG4-related thyroid disease (Riedel's thyroiditis)
Аорта Aorta	IgG4-ассоциированный аортит (периаортит) IgG4-related aortitis (peri-aortitis)
Артерии Arteries	IgG4-ассоциированный периартериит IgG4-related peri-arteritis
Средостение Mediastinum	IgG4-ассоциированный медиастинит IgG4-related mediastinitis
Забрюшинное пространство Retroperitoneum	IgG4-ассоциированный ретроперитонеальный фиброз IgG4-related retroperitoneal fibrosis
Брыжейка Mesentery	IgG4-ассоциированный мезентерит IgG4-related mesenteritis
Кожа Skin	IgG4-ассоциированная болезнь кожи IgG4-related skin disease
Лимфатические узлы Lymph nodes	IgG4-ассоциированная лимфоаденопатия IgG4-related lymphadenopathy
Билиарные тракты Bile ducts	IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит IgG4-related sclerosing cholangitis
Желчный пузырь Gallbladder	IgG4-ассоциированный холецистит IgG4-related cholecystitis
Печень Liver	IgG4-ассоциированная гепатопатия (поражение паренхимы печени без вовлечения протоков) IgG4-related hepatopathy (liver parenchyma involvement without biliary tract involvement)
Легкие Lungs	IgG4-ассоциированная болезнь легких IgG4-related lung disease
Плевра Pleura	IgG4-ассоциированный плеврит IgG4-related pleuritis
Перикард Pericard	IgG4-ассоциированный перикардит IgG4-related pericarditis
Почки Kidneys	IgG4-ассоциированная болезнь почек (поражение паренхимы почек выделено в 2 формах: IgG4-ассоциированный тубулоинтерстициальный нефрит и мембранозный вторичный гломерулонефрит; поражение лоханки почек – IgG4-ассоциированный пиелит) IgG4-related kidney disease (kidney parenchyma is affected in 2 forms: IgG4-related tubulointerstitial nephritis and membranous glomerulonephritis; involvement of the renal pelvis is IgG4-related renal pyelitis)
Молочные железы Breast	IgG4-ассоциированный мастит IgG4-related mastitis
Предстательная железа Prostate	IgG4-ассоциированный простатит IgG4-related prostatitis

проявление аутоиммунного заболевания [11]. В дальнейшем появлялись различные сообщения об аналогичных случаях ассоциации хронического панкреатита, болезни Крона, язвенного колита и синдрома Шегрена, развитие которых связывали с аутоиммунными процессами, однако подтверждений этому предположению на тот момент найдено не было [12–14].

В 1988 г. предпринята первая попытка включить АИП в Марсельско-Римскую классификацию [15]: в ней выделили «особую форму хронического панкреатита», характеризующуюся уменьшением объема паренхимы железы в исходе выраженного фиброза с массивной мононуклеарной инфильтрацией. Сам термин АИП был впервые предложен в 1995 г. К. Yoshida [16], под руководством которого группа исследователей подробно описала клиническую картину и диагностические критерии этого заболевания.

В последующие 20 лет число публикаций с описанием АИП росло в геометрической прогрессии. К середине 2000-х годов оно выросло более чем в 60 раз по сравнению с серединой 1990-х годов [17]. При этом интерес к проблеме сохранялся вплоть до 2010 г., когда IgG4-AC3 было выделено в самостоятельную нозологию, после чего число публикаций об АИП стало уменьшаться.

В начале 2000-х годов АИП впервые был включен в этиологическую классификацию панкреатита TIGAR-O, выделяющую изолированный АИП и синдром АИП, ассоциированного с сопутствующими аутоиммунными проявлениями (первичным билиарным циррозом печени, первичным склерозирующим холангитом, синдромом Шегрена и воспалительными заболеваниями кишечника) [18]. Подобное разделение стало прообразом классификации на основе системности воспалительного процесса, однако для проведения четкой границы авторам не хватало дифференциального фактора, которым позже стала активность экспрессирующих IgG4 клеток и повышение содержания IgG4 в сыворотке крови [1].

В 2001 г. Н. Hamano и соавт. описали увеличение сывороточной концентрации IgG4 у пациентов с АИП [19]. Это открытие вызвало огромный интерес исследователей и стало своеобразным началом эпохи IgG4-ассоциированных заболеваний.

Во множестве исследований была показана четкая корреляция определенных форм АИП с повышением концентрации IgG4 в крови пациентов, и со временем сформировалось представление об АИП как о системном заболевании с обязательным вовлечением поджелудочной железы [17]. В 2003 г. Т. Kamisawa проанализировал гистологические изменения, характерные для поражения различных органов и тканей, и высказал предположение о «системном склерозирующем заболевании», проявляющемся в том числе аутоиммунным поражением поджелудочной железы [20]. Позднее широкое применение иммуногистохимиче-

ского анализа позволило подтвердить четкую связь АИП с уровнем IgG4 и выделить 2 типа АИП: I тип, характеризующийся IgG4-ассоциированным поражением поджелудочной железы с частым вовлечением в процесс других органов и тканей, и II тип, являющийся самостоятельным заболеванием и не связанный с аутоиммунными процессами, обусловленными повышением уровня IgG4 [5].

В 2000-х годах происходило уточнение диагностических критериев IgG4-ассоциированного АИП: в 2002 г. разработаны первые японские критерии [21], в 2006 г. — вторые японские критерии [22], в 2006 г. в клинике Мэйо — американские критерии HISORT [23], в 2007 г. — корейские критерии [24], в 2008 г. — азиатские критерии [25], в 2009 г. — итальянские критерии [26].

В конце 2000-х и начале 2010-х годов в научной литературе стали появляться указания на возможное развитие воспалительных изменений, ассоциированных с повышением сывороточной концентрации IgG4, в других органах и тканях, в том числе и центральной нервной системе: твердой мозговой оболочке головного мозга (IgG4-ассоциированный менингит) [27], оболочках спинного мозга [28], гипофизе (IgG4-ассоциированный гипофизит) [29].

Как уже было сказано, использовались 3 термина для обозначения IgG4-ассоциированной патологии [1]:

- IgG4-ассоциированная системная склерозирующая болезнь (IgG4-related systemic sclerosing disease) [30];
- системный IgG4-ассоциированный плазмоцитарный синдром (systemic IgG4-related plasmacytic syndrome) [31];
- IgG4-позитивный мультиорганый лимфопролиферативный синдром (IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome) [32].

Наконец, в 2012 г. термин «IgG4-ассоциированное системное заболевание» был закреплен решением I Международного симпозиума по IgG4-AC3 в Бостоне [33, 34]. Тогда же была утверждена терминология, номенклатура проявлений и критерии диагностики IgG4-AC3.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

IgG4-AC3 характерно преимущественно для мужчин среднего или пожилого возраста. Проявления заболевания зависят от характера поражения тех или иных систем органов и тканей. В большинстве случаев общим признаком IgG4-AC3 является высокая эффективность иммуносупрессивной терапии, в частности кортикостероидной. Долгосрочный прогноз до сих пор полноценно не определен ввиду малого числа наблюдений, малой длительности периода изучения заболевания и наблюдения за пациентами, большого разнообразия клинических форм и схем терапии (из-за отсутствия четких рекомендаций по лечению) [1, 33, 35].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология и патогенез IgG4-AC3 на сегодняшний день изучены недостаточно полно. Как и в случае различных аутоиммунных заболеваний, целесообразно говорить не столько об этиологических факторах, сколько о триггерах, вызывающих манифестацию заболевания на фоне генетической предрасположенности [1]. В роли триггеров могут выступать бактериальные и вирусные инфекции, лекарственные препараты, вакцины, факторы внешней среды (инсоляция, экологические факторы) и т. д.

Существует 2 патогенетические теории развития IgG4-AC3: аутоиммунная и аллергическая. В пользу первой свидетельствует часто выявляемое у пациентов с признаками IgG4-AC3 повышение сывороточной концентрации иммуноглобулинов в целом и IgG4 в частности, а также обнаружение в крови аутоантител. В пользу аллергической теории свидетельствует повышение у части пациентов (до 35 % пациентов с АИП) сывороточной концентрации IgE [36]. Что касается высокой эффективности кортикостероидов, то она характерна как для аутоиммунных, так и аллергических процессов.

Согласно аутоиммунной теории патогенеза IgG4-AC3, могут существовать общие антигены в поджелудочной железе и других экзокринных органах, таких как слюнные железы, гепатобилиарный тракт и каналцы почек. Некоторые аутоантитела, в частности антинуклеарные антитела, антитела к лактоферрину и углеродистой ангидразе II типа (карбоангидразе) и ревматоидный фактор часто обнаруживаются у пациентов с АИП, однако их наличие не считается строго специфичным для этого заболевания [17]. Это также не объясняет возможность развития воспалительного процесса в оболочках головного и спинного мозга, в которых отсутствует экзокринная ткань. Кроме того, не у всех обследованных пациентов с признаками АИП имеются антитела к карбоангидразе II и лактоферрину. Нельзя исключать, что в патогенезе IgG4-AC3 могут участвовать и другие аутоантитела.

Большинство аутоиммунных заболеваний характеризуются преимущественным включением Т-хелперов I типа, обеспечивающих специфический иммунный ответ и активную секрецию интерферона γ . С другой стороны, в основе аллергических реакций лежит иммунный ответ Th2-типа, связанный с секрецией интерлейкинов (ИЛ) 4, 5 и 13. Т-регуляторные клетки способны подавлять иммунный ответ путем секреции ряда регуляторных цитокинов, таких как ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста β (TGF- β) [1, 36, 37].

Цитокиновый профиль при IgG4-AC3 характеризуется существенным повышением концентрации ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13 и TGF- β . При этом уровень интерферона γ оказывается одинаково высоким как при IgG4-AC3, так и при иных аутоиммунных процессах. Гистологически установлено, что область инфильтрации при IgG4-AC3 содержит большое количество

клеток, продуцирующих Foxp3 — транскрипционный фактор и маркер Т-регуляторных клеток [1, 37]. Можно предполагать, что одним из важнейших звеньев патогенеза IgG4-AC3 является иммунная реакция Th2-типа на не выявленный до сих пор триггер с массивной миграцией в очаг воспаления Т-регуляторных клеток. Эти факты свидетельствуют скорее в пользу аллергического характера заболевания. TGF- β является активным цитокином, способствующим развитию фиброза и принимающим участие в инфильтрации тканей IgG4-позитивными плазматическими клетками и развитии перидуктального фиброза (если речь идет о поджелудочной железе). При этом также было описано повышение концентрации интерферона γ в крови пациентов с IgG4-AC3, что характерно для аутоиммунных заболеваний с преобладанием иммунного ответа I типа [38]. Таким образом, сегодня не вполне ясно, какой тип иммунного ответа преобладает в патогенезе IgG4-AC3 — Th1, типичный для аутоиммунных процессов, или Th2, характерный для аллергических реакций. Нельзя исключать, что оба типа иммунного ответа могут принимать участие в развитии IgG4-AC3 на различных стадиях заболевания [1, 17].

Один из наиболее характерных маркеров IgG4-AC3 — существенное повышение сывороточной концентрации IgG4, а также инфильтрация пораженной ткани соответствующими плазматическими клетками [1]. IgG4 — один из самых редких видов IgG, доля которого в общем количестве иммуноглобулинов G в крови в норме не превышает 3–6 %. IgG4 имеют ряд уникальных биологических особенностей: в отличие от IgG4 и IgG2, IgG1 и IgG3 способны стойко связываться с F_C-рецепторами поверхностных мембран лейкоцитов. По сути, IgG4 часто считают вариантом невоспалительных защитных антител организма человека. Т-хелперы благодаря секреции цитокинов типа интерферона γ способны стимулировать высвобождение IgG1 и IgG2, тогда как ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-13 регулируют секрецию IgG4 и IgE [17]. Известно, что IgG4, в отличие от других видов иммуноглобулинов, не способен к преципитации с очищенными антигенами. IgG4 также слабо контактирует с F_C-рецепторами по сравнению с IgG1 и практически не активируют компоненты системы комплемента. Они способны защищать от биологических эффектов комплементсвязанных субклассов иммуноглобулинов и блокировать IgE-обусловленные эффекты паразитарных антигенов *in vitro* [1].

Повышение сывороточной концентрации IgG4 наблюдается как при аллергических (например, бронхиальной астме или атопическом дерматите), так и при некоторых аутоиммунных патологиях (таких как пемфигиоид (пузырчатка), миастения и системная красная волчанка) [37]. Патогенетическая роль IgG4 в развитии этих заболеваний остается неясной. Неизвестно также, является ли повышение уровня IgG4 неотъемлемой

частью патогенеза IgG4-AC3 или лишь сопутствующим признаком развития процесса [39]. IgG4 способны как запускать классический путь активации комплемента, так и оказывать противовоспалительное действие за счет уменьшения пула антигенов, доступных для контакта с более патогенными классами антител [1]. Тем не менее IgG4 рассматривают и в качестве патогенных аутоантител при пузырьчатке, индуцирующих дермоэпидермальную сепарацию [40]. При ревматоидном артрите IgG4 является одним из доминирующих видов антител к циклическому цитруллиновому пептиду. Сывороточный IgG4 также реагирует с неизменными антигенами некоторых тканей, таких как поджелудочная железа и желчные протоки, что подтверждает их потенциальную роль в качестве аутоантител при развитии IgG4-AC3 в целом и IgG4-ассоциированного АИП (и холангита) в частности [1].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Поскольку IgG4-AC3 было выделено как самостоятельная нозология только в 2012 г., а более ранние предположения о роли IgG4 ничем не были подкреплены и, кроме того, первые связи были установлены между повышением уровня IgG4 и аутоиммунной патологией поджелудочной железы (АИП) и желчевыводящей системы (аутоиммунным холангитом), неудивительно, что первые диагностические критерии IgG4-AC3 касались именно признаков поражения поджелудочной железы и гепатобилиарной системы [1].

В 2012 г. группой исследователей под руководством Н. Umehara и К. Okazaki были предложены критерии диагностики IgG4-AC3, которые до сих пор применяются наиболее широко [41]. В настоящее время эти критерии носят название всесторонних японских диагностических критериев. Они основаны на клинических, лабораторных и диагностических данных и включают следующие пункты:

- 1) Картина локального или множественного поражения, опухолеподобная воспалительная инфильтрация очагового или диффузного характера.
- 2) Повышение сывороточной концентрации IgG4 (>135 мг/дл).
- 3) Наличие гистологических признаков:
 - лимфоплазмочитарной инфильтрации и фиброза;
 - инфильтрации плазматическими клетками, экспрессирующими IgG4;
 - >10 клеток в поле зрения при большом увеличении (увеличение в 400 раз);
 - соотношения IgG4/IgG4⁺-плазмочитов >40 %.

Диагноз IgG4-AC3 считается доказанным при наличии всех 3 критериев. Наличие 1-го и 3-го критериев позволяет говорить о вероятном IgG4-AC3, а 1-го и 2-го критериев — о возможном IgG4-AC3 [41]. Таким образом, одним из важнейших диагностических критериев IgG4-AC3 является гистологическая верификация. Несомненно, с учетом большого разнообразия

локализации очагов поражения органов, проведение биопсии не всегда является простой задачей. Тем не менее гистологический анализ остается обязательной частью диагностики IgG4-AC3. Помимо определения характера инфильтрации, при гистологическом анализе оценивают плотность инфильтрации. Это обусловлено тем, что плазматические клетки, экспрессирующие IgG4, часто присутствуют при развитии совершенно иных, не связанных с IgG4 заболеваний, например при ревматоидном артрите и ревматическом синовите, синдроме Шегрена, воспалительных поражениях полости рта и кожи, первичном склерозирующем холангите, гранулематозе Вегенера, саркоидозе, вторичном ретроперитонеальном фиброзе, некоторых видах лимфом и карцином с перитуморальной воспалительной инфильтрацией и ряде других [42]. Во всех этих случаях наличие плазматических клеток, экспрессирующих IgG4, не является обязательным фактором патогенеза, и даже при их наличии плотность инфильтрации оказывается существенно ниже таковой при IgG4-AC3. Наконец, 3-й диагностический критерий также требует гистологической верификации.

Описанные всесторонние японские критерии диагностики IgG4-AC3 на данный момент являются единственными критериями, учитывающими не только поражение поджелудочной железы и органов гепатобилиарной системы, но и других органов и тканей, т. е. они наиболее универсальны. Тем не менее существуют и другие диагностические критерии: первые (2002) и вторые (2006) японские критерии [21, 22], критерии HISORt (2006, 2009) [23], корейские критерии (2007) [24], азиатские критерии (2008) [25], критерии M-ANNHEIM (2009) [43] и итальянские критерии (2003, 2009) [26]. Данные критерии направлены в основном на диагностику АИП и учитывают характер поражения и инфильтрации ткани поджелудочной железы и компонентов гепатобилиарной системы. Однако с 2010 г. все эти критерии, не учитывающие разделение АИП на I и II типы [44], по сути, являются устаревшими.

В 2011 г. на основе всех указанных систем была предложена новая система диагностических критериев ICDC [45], учитывающих следующее:

1. Данные методов визуализации:
 - компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости о структуре паренхимы поджелудочной железы;
 - эндоскопической ретроградной или магнитно-резонансной панкреатохолангиографии для оценки структуры главного панкреатического протока.
2. Сывороточную концентрацию IgG4.
3. Вовлечение иных органов и тканей.
4. Гистологическую оценку структуры тканей поджелудочной железы.
5. Эффективность терапии кортикостероидами.

В 2011 г. предложена другая система диагностических критериев, объединяющая преимущественно

первые и вторые японские критерии — система JPS-2011 [46]. Она имеет ряд преимуществ перед другими диагностическими системами:

- простота применения в клинической практике;
- детализация поражения поджелудочной железы (диффузная, сегментарная и локальная формы);
- учет только одного серологического маркера (концентрации IgG4 в сыворотке крови);
- оценка вовлечения иных органов и тканей в процесс (other organ involvement);
- возможность пробной терапии кортикостероидами после исключения злокачественности процесса путем биопсии ткани основного очага [1, 46].

Тем не менее эта система, как и указанные выше аналоги, наиболее эффективная у пациентов с преимущественным поражением поджелудочной железы и гепатобилиарной системы, хотя и учитывает поражение других органов и тканей.

В целом при наличии множества алгоритмов диагностики и систем диагностических критериев универсальной системы, учитывающей все особенности патогенеза, на сегодняшний день не существует. В разных случаях применимы различные системы (табл. 2).

ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РАМКАХ IgG4-АССОЦИИРОВАННОГО СИСТЕМНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Хотя основными и наиболее распространенными компонентами IgG4-АСЗ являются поражение поджелудочной железы и желчевыводящих путей [47], известны случаи поражения других органов и тканей (см. табл. 1) [5, 34]. В целом не вызывает сомнений то, что IgG4-АСЗ может поражать практически любой орган [47].

Если говорить о поражении только структур центральной нервной системы, можно условно выделить 3 варианта проявлений заболевания: поражение оболочек головного мозга (IgG4-ассоциированный церебральный пахименингит), поражение оболочек спинного мозга (IgG4-ассоциированный спинальный пахименингит) и поражение гипофиза (IgG4-ассоциированный гипофизит). Первый и третий варианты, согласно данным научной литературы, встречаются чаще, спинальная форма IgG4-АСЗ — существенно реже [48].

IgG4-ассоциированное поражение гипофиза (IgG4-ассоциированный гипофизит). На его долю приходится не более 0,4 % всех случаев воспалительного поражения гипофиза [50]. С 2007 по 2018 г. описано 24 случая подтвержденного гистологически IgG4-ассоциированного гипофизита [49, 50] (табл. 3). Соотношение мужчин и женщин составило 1 : 1 (12 мужчин и 12 женщин). Средний возраст женщин был существенно меньше — 28,5 года (14–58 лет), чем возраст мужчин — 62,4 года (40–77 лет) ($p < 0,0001$). У всех пациентов наблюдались общемозговые симптомы (головная боль, тошнота, рвота), общие симптомы (общее недомогание, утом-

ляемость, отсутствие аппетита, субфебрильная лихорадка) и симптомы эндокринных нарушений. При выполнении МРТ у 17 из 24 пациентов выявлено очаговое поражение гипофиза с увеличением интенсивности сигнала после контрастирования гадолинием. Изначально в большинстве случаев предполагали наличие опухоли гипофиза. У остальных 7 пациентов при МРТ с контрастным усилением выявили диффузный отек гипофиза с накоплением гадолиния.

В анализе крови во всех случаях отмечалось снижение концентрации гормонов гипофиза, а у 3 пациентов была выявлена вторичная гиперпролактинемия. Диагноз IgG4-АСЗ подтвержден путем гистологического анализа: практически во всех случаях выявлена обильная лимфоплазмозитарная инфильтрация ткани гипофиза, увеличение соотношения IgG4⁺/IgG⁺ (>40 %) и наличие >10 IgG4⁺-клеток в поле зрения (рис. 1). Все упомянутые диагностические критерии (см. табл. 2) имели место не во всех случаях. Так, сториформный фиброз был выявлен у 9 пациентов, повышение концентрации эозинофилов в крови — у 8, тогда как облитерирующий флебит не встретился ни разу. Сывороточная концентрация IgG4 не превышала условную норму у 14 из 21 пациента (показатель оценивали не во всех случаях). По результатам длительного наблюдения за пациентами было показано, что в большинстве случаев (18 из 24) IgG4-ассоциированное поражение гипофиза не было компонентом системного IgG4-АСЗ и не было связано с сопутствующим поражением других органов и тканей. В послеоперационном периоде все пациенты, кроме одного, получали кортикостероиды.

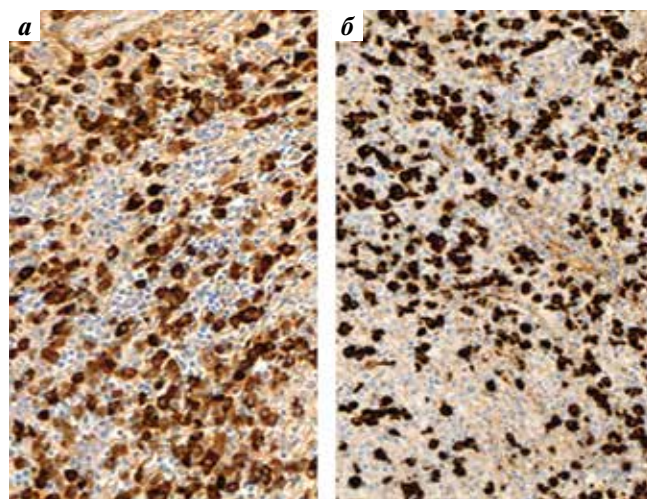


Рис. 1. Иммуногистологический анализ ткани гипофиза с применением антител к IgG (а) и IgG4 (б) (адаптировано из [49] с разрешения авторов). Отмечается увеличение соотношения IgG4⁺/IgG⁺-клеток (>40 %). В поле зрения >50 IgG4⁺-клеток. Окраска иммунопероксидазой с контрастированием гематоксилином. ×200

Fig. 1. Immunohistochemical analysis of pituitary tissue with antibodies against IgG (a) and IgG4 (b) (reproduced from [49] with permission of the authors). Increased IgG4⁺/IgG⁺ cell ratio > 40 %. More than 50 IgG4⁺ plasma cells in the field of vision. Immunoperoxidase with hematoxylin contrast. × 200

Таблица 2. Сравнительный анализ диагностических критериев IgG4-ассоциированного системного заболевания (Буверов А. и соавт. [1], К. Okazaki и соавт. [5])

Table 2. Comparative analysis of diagnostic criteria of IgG4-related disease (per A. Bueverov et al. [1], K. Okazaki et al. [5])

Критерии Criteria	Клинические данные, визуализация Clinical data, visualization	Серология (уровень IgG4) Serology (IgG4 level)	Гистологический анализ Histological analysis	Вовлечение иных органов Involvement of other organs	Ответ на те- рапию корти- костероидами Response to corticosteroids therapy
Критерии международ- ного консенсу- са патологов [1] Criteria of the international pathological consensus [1]	—	Повышение (без точных границ) Increased (no defined range)	Характерные признаки, увеличение IgG4 ⁺ -плазмочитов и отношения IgG4/IgG Characteristic signs, increased IgG4 ⁺ plasma cells and IgG4/IgG ratio	Учитывается Taken into account	Учитывается Taken into account
Всесторонние японские критерии [41] Japanese comprehensive criteria [41]	Диффузное/очаговое поражение одного или нескольких органов-мишеней Diffuse/localized involvement of a single or multiple target organs	≥135 мг/дл ≥135 mg/dl	I. Выраженная лимфоплазмочитар- ная инфильтрация и фиброз. II. Отношение IgG4 ⁺ /IgG ⁺ -клеток >40 %; >10 IgG4 ⁺ -кле- ток в поле зрения при большом увеличении I. Marked lymphocyte and plasmacyte infiltration and fibrosis. II. IgG4 ⁺ /IgG ⁺ cell ratio of >40 %; >10 IgG4 ⁺ cells in the field of vision with large magnification	—	Нет No
ICDC для I типа АИП [45] ICDC for type I AIP [45]	I. Структура паренхимы поджелудочной железы (по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии). II. Структура протоков (по данным эндоскопиче- ской ретроградной или магнитно- резонансной панкреато- холангиографии) I. Pancreatic parenchyma structure (computed and magnetic resonance imaging). II. Duct structure (endoscopic retrograde or magnetic resonance pancreatoholangiography)	—	LPSP I. Лимфоплазмочитар- ная инфильтрация. II. >10 IgG4 ⁺ -клеток в поле зрения. III. Стриформный фиброз. IV. Облитерирующий флебит LPSP I. Lymphoplasmacytic infiltration. II. >10 IgG4 ⁺ cells in field of view. III. Striform fibrosis. IV. Obliterative phlebitis	a. Гистология (оценка вовлечения иных органов и тканей в процесс. b. Данные визуализации a. Other organ involvement histology. b. Visualization data	Учитывается Taken into account
ICDC I уровня Level I ICDC	Диффузное поражение Diffuse involvement	более чем в 2 раза выше нормы >2 upper limit of normal value	3 и более (I–IV) 3 and more (I–IV)	a. Любые 3 (I–IV). b. Типичный I a. Any 3 (I–IV). b. Typical I	
ICDC II уровня Level II ICDC	Сегментарное/ очаговое поражение Segmental/focal involvement	1–2 нормы 1–2 upper limits of normal value	Любые 2 из I–IV Any 2 from I–IV	a. 2 (I + II). b. Или физикаль- ные данные a. 2 (I + II). b. Or physical data	

Окончание таблицы 2

End of the table 2

Критерии Criteria	Клинические данные, визуализация Clinical data, visualization	Серология (уровень IgG4) Serology (IgG4 level)	Гистологический анализ Histological analysis	Вовлечение иных органов Involvement of other organs	Ответ на те- рапию корти- костероидами Response to corticosteroids therapy
JPS-2011 [46]	Диффузное увеличение поджелудочной железы (по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии). Сегментарное/очаговое увеличение поджелудочной железы с нерегулярным сужением протоков (по данным эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии) Diffuse enlargement of the pancreas (computed and magnetic resonance imaging). Segmental/focal enlargement of the pancreas with irregular narrowing of the ducts (endoscopic retrograde pancreatocholangiography)	≥135 мг/дл ≥135 mg/dl	LPSP I. Лимфоплазмочитарная инфильтрация. II. >10 IgG4 ⁺ -клеток в поле зрения. III. Стриформный фиброз. IV. Облитерирующий флебит LPSP I. Lymphoplasmacytic infiltration. II. >10 IgG4 ⁺ cells in field of view. III. Striform fibrosis. IV. Obliterative phlebitis	Склерозирующий холангит, дакриoadенит/сиаладенит, ретроперитонеальный фиброз Sclerosing cholangitis, dacryoadenitis/sialadenitis, retroperitoneal fibrosis	Учитывается Taken into account

Примечание. LPSP — лимфоплазмочитарный склерозирующий панкреатит.

Note. LPSP — lymphoplasmocytic sclerosing pancreatitis.

В 2 случаях в схему терапии также добавили ритуксимаб, а в 1 — азациитидин. Не было зафиксировано ни одного летального исхода и ни одного рецидива заболевания.

Предложены 5 критериев диагностики IgG4-ассоциированного гипопфизита [51]:

- воспалительный инфильтрат в ткани гипопфиза, не менее 10 IgG4⁺-клеток в поле зрения;
- диффузное либо очаговое поражение, активное накопление контрастного вещества при МРТ гипопфиза;
- IgG4-опосредованное поражение других органов;
- повышенная сывороточная концентрация IgG4;
- быстрый ответ на терапию с применением кортикостероидов.

Наличие критерия 1 достаточно для верификации диагноза. В тех случаях, когда гистологическое исследование невозможно, учитывают другие критерии.

IgG4-ассоциированное поражение оболочек головного мозга (IgG4-ассоциированный церебральный пахименингит) среди всех форм поражения структур головного мозга занимает 1-е место по частоте, однако по сравнению с иными вариантами IgG4-опосредованного поражения различных органов и тканей встречается крайне редко [52].

В подавляющем большинстве случаев церебральная форма IgG4 пахименингита имеет псевдотуморозный характер и проявляется утолщением твер-

дой мозговой оболочки. Преобладающая локализация IgG4-ассоциированного церебрального пахименингита не выявлена [53], описаны случаи как базального (рис. 2), так и конвексимального (рис. 3) поражения мозговой оболочки.

В большинстве случаев заболевание проявляется симптоматикой, напоминающей таковую при наличии интракраниальных менингиом. Выраженность симптомов зависит от степени утолщения мозговой оболочки и, соответственно, компрессии подлежащих тканей головного мозга. Последнее может обуславливать наличие у пациента признаков внутричерепной гипертензии, головной боли, тошноты, рвоты, головокружения, судорожной активности, выпадения функции черепных нервов и др. В редких случаях в процесс может вовлекаться мягкая мозговая оболочка — в таком случае говорят о IgG4-ассоциированном лептоменингите [54].

На сегодняшний день описано более 50 подтвержденных случаев церебрального IgG4-ассоциированного менингита [53, 55]. Критерии диагностики церебральной формы IgG4-AC3 соответствуют таковым при иных формах заболевания:

- гистологически верифицированная лимфоплазмочитарная инфильтрация тканей мозговой оболочки, выраженное увеличение числа IgG4⁺-клеток (по существующим критериям >10 в поле зрения, однако ряд авторов склоняются к увеличению показателя до 50 в поле зрения [52]);

Таблица 3. Данные о 24 описанных случаях IgG4-ассоциированного гипофизита (Uccella S. и соавт. [49])

Table 3. Data on 24 described cases of IgG4-related hypophysitis (Uccella S. et al. [49])

Характеристика Characteristic	Данные Data	Гистологический анализ, абс.: Histological analysis, abs.:	
Пол, абс.: Sex, abs.:		лимфоплазматическая инфильтрация lymphoplasmacytic infiltrate	24
мужчины male	12	лимфоидные фолликулы lymphoid follicles	2
женщины female	12	сториформный фиброз storiform fibrosis	9
		облитерирующий флебит obliterative phlebitis	0
		иной флебит other phlebitis	0
		эозинофилия eosinophilia	8
		инфильтрация IgG4 ⁺ -клетками infiltration by IgG4 ⁺ cells	21
Возраст, лет: Age, years:		Внегипофизарное поражение, абс.: Extrapituitary involvement, abs.:	
средний: mean:		не выявлено none	13
все пациенты all patients	45,0	слюнные и/или слезные железы salivary and/or lacrimal glands	3
мужчины male	62,4	гепатобилиарный тракт biliary tract	2
женщины female	28,5	легкие lungs	2
диапазон: range:		ретроперитонеальный фиброз retroperitoneal fibrosis	2
все пациенты all patients	14–77	поджелудочная железа pancreas	1
мужчины male	40–77	глаза eyes	1
женщины female	14–58	толстый кишечник colon	1
		нет данных no data	4
Симптомы, абс.: Symptoms, abs.:		Сывороточная концентрация IgG4, абс.: IgG4 serum levels, abs.:	
общемозговые mass symptoms	14	норма normal	14
полиурия и полидипсия polyuria and polydipsia	4	повышена elevated	7
эндокринные нарушения endocrine symptoms	5	нет данных no data	3
общие симптомы general symptoms	7		
Изменения по данным магнитно-резонансной томографии, абс.: Changes according to magnetic resonance imaging, abs.:		Лечение, абс.: Treatment, abs.:	
поражена селлярная/супраселлярная область sellar/suprasellar mass	14	кортикостероиды corticosteroids	17
накопление контраста в области гипофиза, воронки, ножки pituitary, infundibular, stalk swelling	10	кортикостероиды + ритуксимаб corticosteroids + rituximab	2
		кортикостероиды + азациитидин corticosteroids + azacytidine	1
		кортикостероиды + микофенолат-мофетил corticosteroids + mycophenolate-mofetil	1
		не было none	2
		нет данных no data	2
Нарушения функции гипофиза, абс.: Pituitary function, abs.:			
гипопитуитаризм hypopituitarism	16		
гиперпролактинемия hyperprolactinemia	4		
несахарный диабет diabetes insipidus	5		
отсутствуют normal	1		
нет данных not determined	2		

— увеличение соотношения IgG4⁺/IgG⁺ >40 %;
— данные лучевой диагностики (компьютерной томографии, МРТ) с обязательным активным накоплением контраста в зоне поражения, наличие признаков поражения иных органов и тканей;

— повышение сывороточной концентрации IgG4. (выявляется только у 60 % пациентов [56]).

В случае церебральных форм поражения ведущую роль в диагностике имеют методы нейровизуализации. Компьютерная томография в большинстве случаев

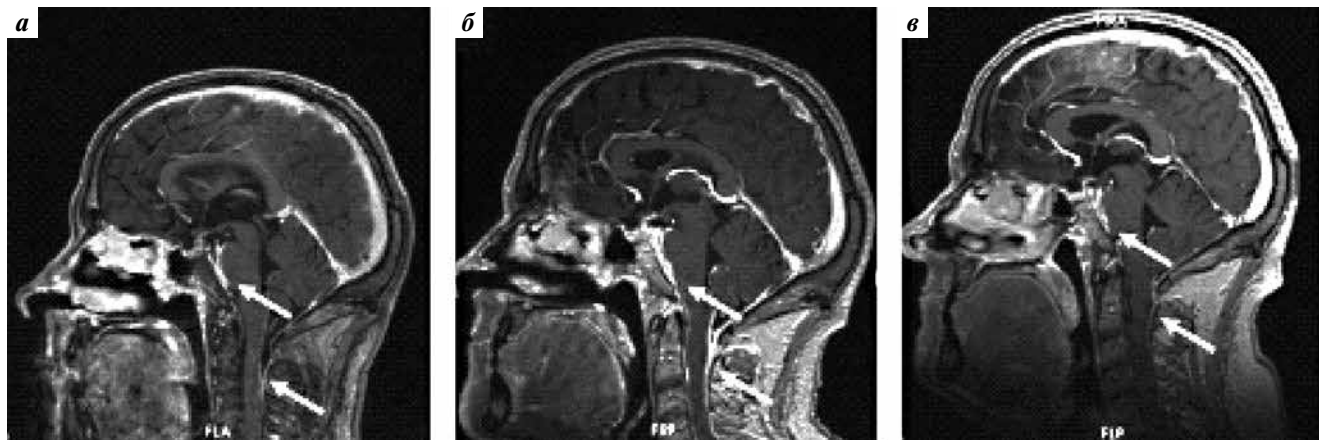


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография пациента с комбинированной базальной и конвексальной церебральной формой IgG4-ассоциированного пахименингита (адаптировано из [59] с разрешения авторов). Представлены сагиттальные срезы после введения контрастного вещества (гадолиния) в режиме T1. На первичном изображении (а), сделанном за 6 нед до поступления пациента в клинику, визуализируется базальное утолщение твердой мозговой оболочки (ТМО) в области скала, компримирующее ствол головного мозга (стрелка вверх). Отмечается активное накопление гадолиния в зонах воспаления. Несмотря на терапию кортикостероидами, через 1 мес наблюдается ухудшение картины, дальнейшее утолщение базальной ТМО в зоне воспаления (б). Через 10 мес после начала лечения ритуксимабом и проведения вентрикулоперитонеального шунтирования (в) отмечается существенный регресс воспалительного процесса, нормализация толщины ТМО и снижение интенсивности накопления гадолиния

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of a patient with combined basal and convexital cerebral form of IgG4-related pachymeningitis (reproduced from [59] with permission of the authors). Sagittal T1-weighted scans after contrast agent infusion. On the first image (a) obtained 6 weeks prior to patient admittance to the clinic, basal thickening of the pachymeninx near the declive compressing the brain stem (shown by the upper arrow) is visualized. Active accumulation of gadolinium in the inflammation areas is observed. Despite corticosteroid treatment, 1 month after MRI worsened, basal pachymeninx thickened in the area of inflammation (b). The same patient 10 months after the start of rituximab administration and ventriculoperitoneal shunt are presented (c). Significant regress of the inflammation process is observed, normalization of pachymeninx thickness and decreased intensity of gadolinium accumulation

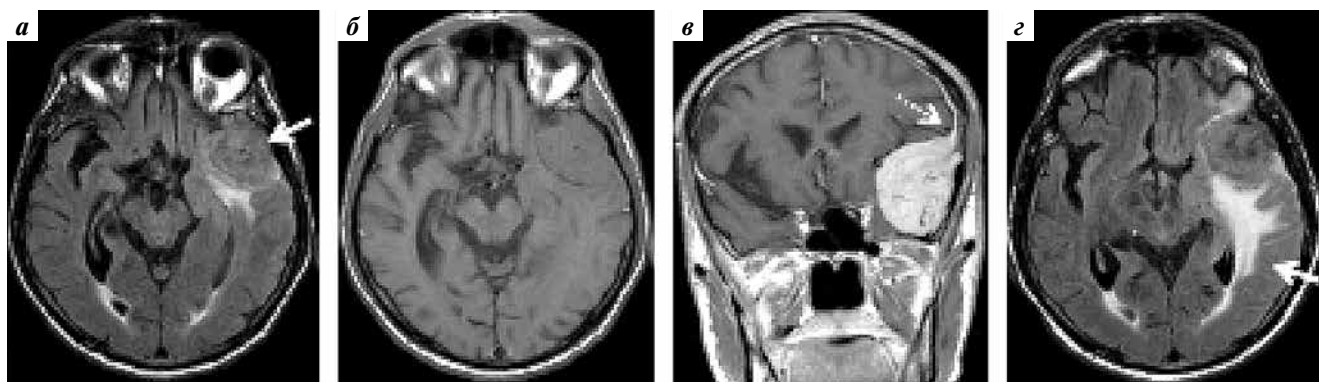


Рис. 3. Церебральная форма IgG4-ассоциированного пахименингита (адаптировано из [53] с разрешения авторов). Представлены аксиальные срезы с контрастным усилением. На изображении в режиме FLAIR визуализируется зона уплотнения и утолщения мозговой оболочки в левой височной области, окруженная зоной вазогенного отека (а) (стрелка). На аксиальном срезе в режиме T1 та же область изоинтенсивна серому веществу головного мозга, нет признаков кровоизлияния или геморрагического пропитывания (б). На аксиальном срезе в режиме T1 после введения контрастного вещества (гадолиния) (в) отмечается активное гомогенное накопление гадолиния с четкой связью с твердой мозговой оболочкой (стрелка). На аксиальном срезе в режиме FLAIR через 1 год (г) сохраняется зона утолщения твердой мозговой оболочки в левой височной области с зоной перифокального вазогенного отека (стрелка)

Fig. 3. Cerebral form of IgG4-related pachymeningitis (reproduced from [53] with permission of the authors). Axial contrast-enhanced scans. FLAIR scan shows an area of thickened and denser meninx in the left temporal region surrounded by an area of vasogenic edema (a) (arrow). Axial T1-weighted section, same area is isointense relative to gray matter, no signs of hemorrhage or hemorrhagic soaking (b). Axial T1-weighted section after contrast agent (gadolinium) infusion. Active homogenous gadolinium accumulation with a distinct connection to the pachymeninx — shown by an arrow (c). FLAIR axial section 1 year after the start of observation. An area of thickened pachymeninx with an area of perifocal vasogenic edema persists in the left temporal zone (d) (arrow)

является первым из применяемых методов визуализации и позволяет выявить утолщение мозговой оболочки и псевдоопухоль глазницы. Более точный метод — МРТ, обеспечивающая точное определение зоны поражения, структуры очага, позволяющая оценить интенсивность

накопления контрастного вещества и наличие компрессии подлежащих структур головного мозга [52]. Зоны пахименингита по данным МРТ визуализируются как обширные зоны утолщения оболочки (низко- или среднеинтенсивные на T1- и T2-взвешенных

Таблица 4. Данные о 15 описанных случаях IgG4-ассоциированного спинального пахименингита с компрессией спинного мозга и/или его корешков (Winkel M. и соавт. [48])
Table 4. Data on 15 described cases of IgG4-related spinal pachymeningitis with spinal and/or radicular compression (Winkel M. et al. [48])

Автор Author	Год Year	Возраст, лет Age, years	Пол Sex	Длитель- ность болезни, нед Disease duration, weeks	Уровень поражения Level	Неврологические симптомы Neurological symptoms	IgG4/ IgG, %	Число IgG4 ⁺ -кле- ток в поле зрения Number of IgG4 ⁺ cells	IgG4 в сыворотке крови, мг/дл Serum IgG4 level, mg/dl	IgG4 в ликворе Liquor IgG4	Лечение Therapy	Исход Outcome
Chan et al.	2009	37	Муж. Male	2	Th ₃ –Th ₁₀	Парапарез, гипестезия Paraparesis, hypesthesia	70	310	НД NA	НД NA	Хирургия Surgery	НД NA
Choi et al.	2010	46	Жен. Fem.	2	Th ₉ –Th ₁₁	Парапарез Paraparesis	НД NA	>20	90	НД NA	Хирургия + КС Surgery + CS	Полный регресс Complete regression
Lindstrom et al.	2010	63	Муж. Male	НД	C ₂ –C ₃	Онемение в руках Hand numbness	30	11,8	НД NA	НД NA	Хирургия Surgery	НД NA
Lindstrom et al.	2010	55	Муж. Male	НД	C ₃ –C ₇	НД NA	60	46,6	НД NA	34,30	КС + ЛТ CS + RT	Полный регресс Full regression
Tajima and Mito	2012	64	Муж. Male	4	Th ₂ –Th ₈	Дисфагия, наруше- ние функции черепных нервов Dysphagia, cranial nerve dysfunction	НД NA	НД NA	221	НД NA	КС CS	Улучшение Improvement
Wallace et al.	2013	32	Муж. Male	НД	L ₅	Радикулопатия, монопарез, гипесте- зия в ноге Radiculopathy, monoparesis, hypesthesia in the leg	35	10	НД NA	НД NA	Хирургия Surgery	НД NA
Ezzeldin et al.	2014	55	Муж. Male	2	Th ₂ –Th ₃	Параплегия, анесте- зия с уровня Th ₄ –Th ₅ Paraplegia, anesthesia from the Th ₄ –Th ₅ level	НД NA	2	512	НД NA	Хирургия + КС Surgery + CS	Улучшение Improvement
Kim et al.	2014	52	Жен. Fem.	2	C ₇ –Th ₅	Парапарез, гипесте- зия, тазовые нарушения Paraparesis, hypesthesia, pelvic dysfunction	НД NA	Много A lot	НД NA	НД NA	Хирургия + КС Surgery + CS	Незначительное улучшение Insigificant improvement
Gu et al.	2016	43	Муж. Male	2	C ₄ –Th ₂	Боль в шее, парапа- рез, гипестезия, тазо- вые нарушения Neck pain, paraparesis, hypesthesia, pelvic dysfunction	40	>50	976	НД NA	Хирургия + КС + маннит + НТ ЛС Surgery + CS + mannitol + NT drugs	Почти полный регресс Almost complete regression

Окончание таблицы 4
End of the table 4

Автор Author	Год Year	Возраст, лет Age, years	Пол Sex	Длитель- ность болезни, нед Disease duration, weeks	Уровень поражения Level	Неврологические симптомы Neurological symptoms	IgG4/ IgG, %	Число IgG4 ⁺ -кле- ток в поле зрения Number of IgG4 ⁺ cells	IgG4 в сыворотке крови, мг/дл Serum IgG4 level, mg/dl	IgG4 в ликворе Liquor IgG4	Лечение Therapy	Исход Outcome
Lu et al.	2016	55	Муж. Male	24	C ₂ -Th ₉	Тетрапарез, гипестезия, газовые нарушения Tetraparesis, hypesthesia, pelvic dysfunction	40	>10	82,2	9,1	КС + ЦФА CS + CP	Улучшение Improvement
Ferreira et al.	2016	57	Жен. Fem.	2	Th ₁₀ -Th ₁₂	Радикулопатия Radiculopathy	НД NA	>50	66,2	НД NA	Хирургия + КС Surgery + CS	Улучшение Improvement
Radotra et al.	2016	19	Муж. Male	24	L ₂ -L ₃	НД NA	40	140–150	НД NA	НД NA	КС CS	Полный регресс Full regression
Radotra et al.	2016	50	Муж. Male	24	L ₁ -L ₂	НД NA	50	120–130	НД NA	НД NA	КС CS	Незначительное улучшение Insignificant improvement
Rumalla et al.	2017	50	Муж. Male	12	Th ₄ -Th ₆	Парапарез, гипесте- зия с уровня Th6 Paraparesis, hypesthesia from the Th6 level	НД NA	Много A lot	Норма Normal	НД NA	Хирургия + КС Surgery + CS	Почти полный регресс Almost complete regression
Williams et al.	2017	46	Жен. Fem.	2	C ₄ -Th ₁	Боль в шее, тетрапа- рез, парестезии Neck pain, tetraparesis, paresthesias	НД NA	10	38	НД NA	КС + АТП CS + ATP	Значительное улучшение Significant improvement
Winkel et al.	2018	48	Жен. Fem.	2	L ₂ -L ₃	Клаудикация, радикулопатия Claudication, radiculopathy on the right	27	НД NA	Норма Normal	НД NA	Хирургия + КС Surgery + CS	Полный регресс Full regression

Примечание. АТП – азатиоприн; КС – кортикостероиды; ЛТ – лучевая терапия; НД – нет данных; НТ ЛС – нейротрофические лекарственные средства; ЦФА – ци-
клофосфамид.

Note. NA – not available; CP – cyclophosphamide; CS – corticosteroids; RT – radiotherapy; NT drugs – neurotropic drugs; ATP – azathioprine.

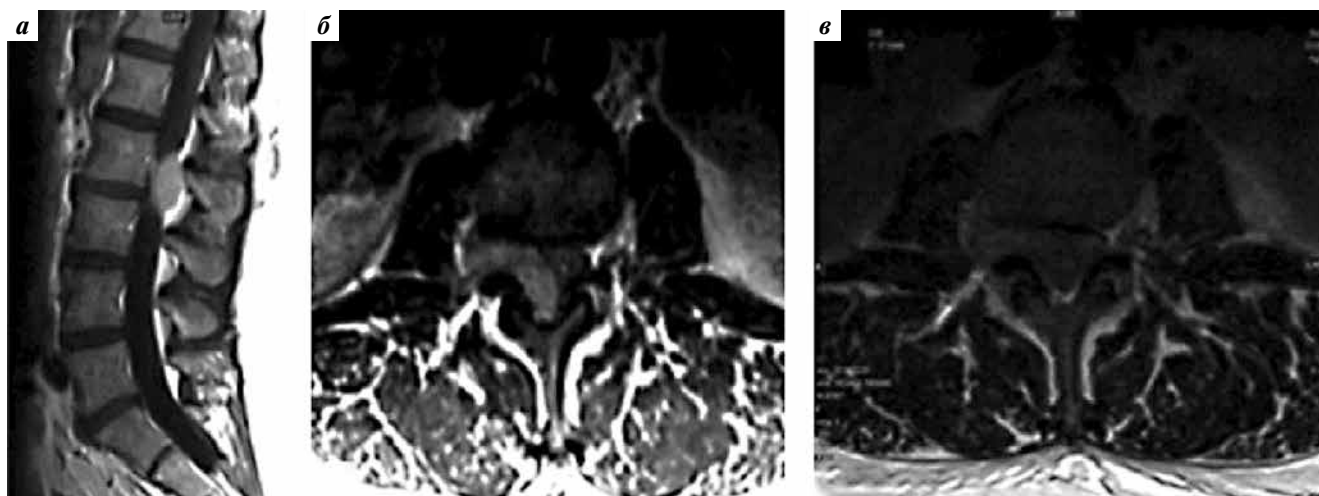


Рис. 4. Пример спинальной формы IgG4-ассоциированного пахименингита на уровне позвонков L_2-L_3 (адаптировано из [48] с разрешения авторов). Представлены сагиттальное (а) и аксиальные (б, в) изображения пояснично-крестцового отдела позвоночника в режиме T1 магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением. На уровне позвонков L_2-L_3 визуализируется утолщение задних отделов ТМО с компрессией корешков (а). Визуализировано распространение процесса в правое фораминальное отверстие с его значительным сужением (б). Видно значительное центральное сужение позвоночного канала вследствие патологического процесса (в)

Fig. 4. An example of spinal form of IgG4-related pachymeningitis at the L_2-L_3 vertebral level (reproduced from [48] with permission of the authors). Sagittal (a) and axial (б, в) T1-weighted contrast-enhanced magnetic resonance imaging scans of the lumbar spine. At the L_2-L_3 vertebral level thickening of the posterior regions of the pachymeninx with radicular compression is visualized (a). Image (б) shows advancement of the process into the intervertebral foramen with its significant narrowing. Image (в) shows significant central narrowing of the spinal canal due to pathological process

изображениях) с активным гомогенным накоплением гадолиния [57].

В последние годы появились сообщения о применении новых методов диагностики церебральных форм IgG4-АСЗ. Так, высокий уровень специфичности показало применение позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой [58]. Имеются данные о диагностической ценности оценки концентрации IgG4 в цереброспинальной жидкости [59].

IgG4-ассоциированное поражение оболочек спинного мозга (IgG4-ассоциированный спинальный пахименингит) считается самой редкой формой поражения структур центральной нервной системы. Среди публикаций за 2000–2017 г. в PubMed находится 13 публикаций, в которых описано лишь 15 подтвержденных случаев спинального поражения при IgG4-АСЗ (табл. 4) [48], проявляющихся компрессией спинного мозга и/или его корешков (рис. 4, 5).

Проявления IgG4-ассоциированного поражения позвоночника развиваются в рамках IgG4-ассоциированного гипертрофического пахименингита, соответствующего по патогенезу и механизму развития церебральной форме заболевания. В большинстве случаев течение заболевания имеет псевдотуморозный характер и часто напоминает развитие лимфомы [60]. Диагностические критерии спинальной формы IgG4-АСЗ включают описанные выше критерии [33]:

- обильная лимфоплазмочитарная инфильтрация в области поражения (рис. 6);
- сториформный фиброз ткани мозговой оболочки;

— облитерирующий флебит в зоне поражения и перифокальной области.

Дополнительными критериями являются [48, 60, 61]:



Рис. 5. Пример спинальной формы IgG4-ассоциированного пахименингита на уровне позвонков $Th_{10}-Th_{12}$ (адаптировано из [66] с разрешения авторов). Представлены сагиттальные магнитно-резонансные томограммы грудного отдела позвоночника с контрастным усилением (гадолинием) пациента со спинальной формой IgG4-ассоциированного системного заболевания в режимах T1 (а) и T2 (б). Визуализировано значительное утолщение передней поверхности твердой мозговой оболочки на уровне поражения с сужением позвоночного канала, компрессией спинного мозга и активным гомогенным накоплением гадолиния в зоне поражения

Fig. 5. An example of spinal form of IgG4-related pachymeningitis at the $Th_{10}-Th_{12}$ level (reproduced from [66] with permission of the authors). Sagittal contrast-enhanced T1-weighted (a) and T2-weighted (б) magnetic resonance imaging scans of the thoracic spine of a patient with IgG4-related disease. Significant thickening of the anterior surface of the pachymeninx at the affected level with narrowing of the spinal canal, compression of the spine and active homogenous gadolinium accumulation in the affected area are visualized

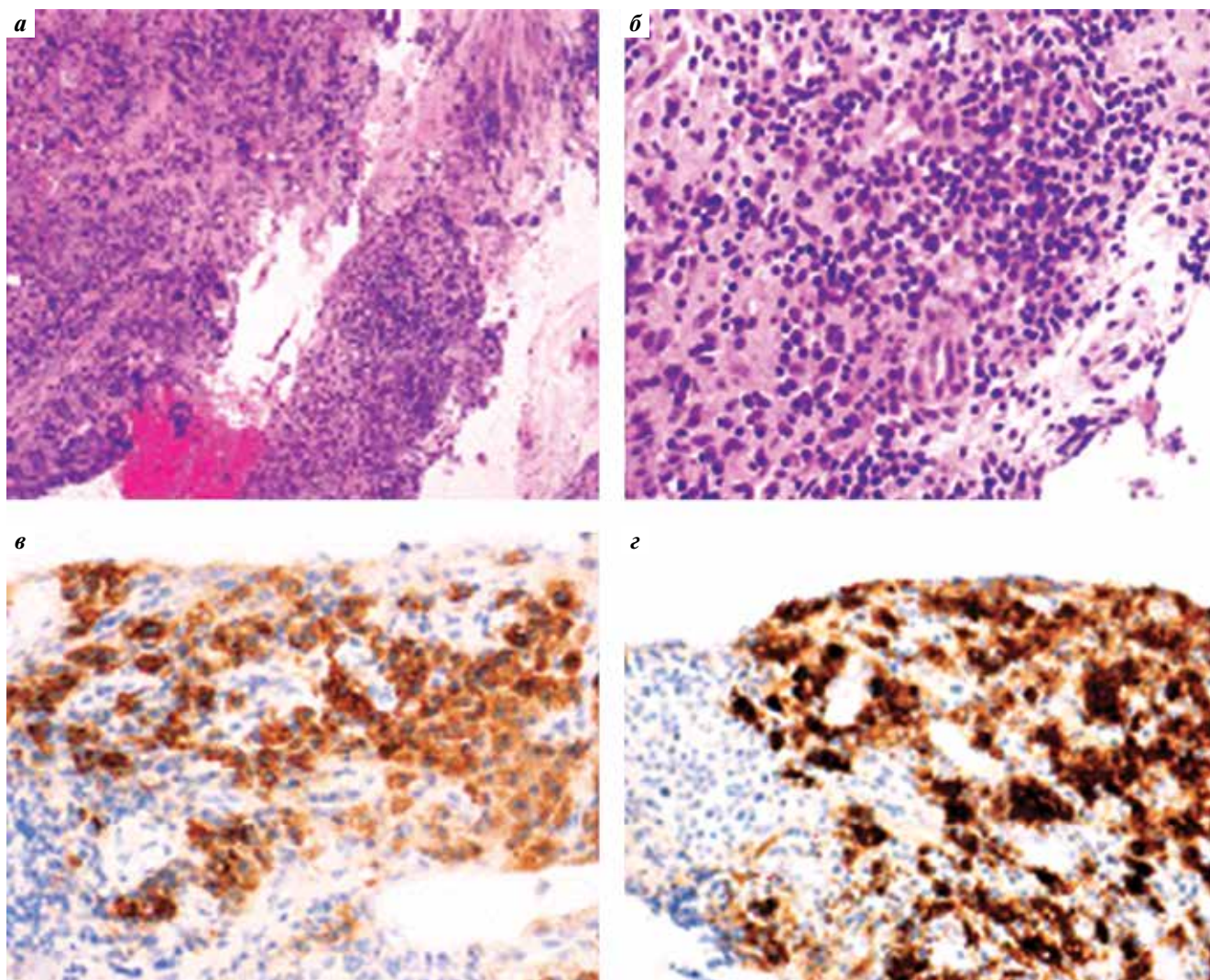


Рис. 6. Гистологический анализ удаленных фрагментов псевдоопухоли предыдущего пациента (адаптировано из [66] с разрешения авторов): а — обильная лимфоплазматическая инфильтрация с элементами фиброза. Признаки флебита отсутствуют. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$; б — то же при большем увеличении. Хроническая воспалительная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$; в — иммуногистохимический анализ на наличие плазматических клеток ($CD138^+$), содержащихся в большом количестве в инфильтрате; г — поле зрения при большем увеличении. Визуализируется более 50 $IgG4^+$ -клеток в поле зрения, что является одним из критериев $IgG4$ -ассоциированного заболевания. $\times 400$

Fig. 6. Histological analysis of the removed fragments of a pseudotumor removed from the previous patient (reproduced from [66] with permission of the authors): а — abundant lymphoplasmacytic infiltration with fibrosis elements. Signs of phlebitis are not evident. Hematoxylin-eosin staining. $\times 40$; б — with larger magnification. Chronic inflammatory infiltration is visualized. Hematoxylin-eosin staining. $\times 400$; в — immunohistochemical staining for plasma cells ($CD138^+$) which are abundant in the infiltrate; г — the field of vision with high magnification. More than 50 $IgG4^+$ plasma cells are visible in the field of vision which serves as a criterion for $IgG4$ -related disease. $\times 400$

- наличие признаков поражения иных органов и тканей;
- соотношение $IgG4^+/IgG^+ > 40\%$;
- инфильтрация области поражения большим количеством $IgG4^+$ -клеток;
- повышение концентрации $IgG4$ в сыворотке крови.

При этом только у 22,2 % пациентов с подтвержденной спинальной формой $IgG4$ -АСЗ наблюдается повышение сывороточной концентрации $IgG4$ в крови. Кроме того, соотношение $IgG4^+/IgG^+ > 40\%$ также наблюдали только у 33,3 %. Аналогичные показатели были подтверждены в работах Z. Lu и соавт. [62] и A. Kosakai

[63]. Таким образом, дополнительные критерии, такие как повышение концентрации $IgG4$ в крови и соотношения $IgG4/IgG$, далеко не всегда отражают наличие у пациента $IgG4$ -АСЗ и не могут являться решающими в его диагностике и выборе тактики лечения [48]. Основными критериями остаются описанные выше.

Лечение спинальной формы $IgG4$ -АСЗ включает операцию при наличии явной компрессии спинного мозга и/или его корешков и угрозе развития необратимого неврологического дефицита. Кроме того, в некоторых случаях пациентов с данным заболеванием врач принимает за пациентов с лимфомой или, реже,

спинальной менингиомой. В таких случаях лечение определяется соответствующими рекомендациями, а диагноз IgG4-АСЗ часто устанавливают только после выполнения гистологического исследования удаленных фрагментов псевдоопухоли.

Обязательным компонентом как в предоперационном, так и в послеоперационном лечении IgG4-ассоциированного поражения оболочек спинного мозга, как и иных проявлений заболевания, являются кортикостероиды. Как видно из табл. 4, в некоторых случаях удалось добиться улучшения состояния пациента вплоть до полного регресса неврологического дефицита без хирургических вмешательств — только благодаря терапии кортикостероидами [64, 65]. Тем не менее

необходимость в хирургическом вмешательстве определяется степенью компрессии нервных структур и выраженностью неврологической симптоматики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

IgG4-ассоциированное заболевание является недавно описанным заболеванием, характеризующимся поражением различных органов и тканей. Этиология и патогенез этого заболевания пока изучены недостаточно, многое остается непонятным. Тем не менее совершенствование методов диагностики и накопление знаний в этой области позволяет относить все большее количество случаев аутоиммунных процессов к этой нозологической группе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бугверов А.О., Кучерявый Ю.А. IgG4-ассоциированная болезнь. М.: Форте Принт, 2014. 128 с. [Buyeverov A.O., Kucheryavy Yu.A. IgG4-associated disease. Moscow: Forte Print, 2014. 128 p. (In Russ.)].
2. Okamoto T., Kamisawa A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosis disease. *J Gastroenterol* 2006;41:613–25.
3. Yamamoto M., Takahashi H., Ohara M. et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 2006;16(6):335–40.
4. Masaki Y., Dong L., Kurose N. et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009;68(8):1310–5.
5. Okazaki K., Uchida K., Ikeura T., Takaoka M. Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system. *J Gastroenterol* 2013;48(3):303–14.
6. Mikulicz J. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen und Mundspeicheldrüsen. Stuttgart: Beitr z Chir Festschr f Theodor Billroth, 1892. Pp. 610–630.
7. Küttner H. Über entzündliche Tumoren der Submandibulärdrüse. *Brunns Beitr Klin Chir* 1896;(15):815–34.
8. Thal A.P., Murray M.J., Egner W. Isoantibody formation in chronic pancreatic disease. *Lancet* 1959;1(7083):1128–9.
9. Sarles H., Sarles J.C., Muratore R., Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas — an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 1961;6:688–98.
10. Comings D.E., Skubi K.B., Ven Eyes J., Motulsky A.G. Familial multifocal fibrosclerosis. *Ann Intern Med* 1967;66:884–92.
11. Waldram R., Kopelman H., Tsantoulas D., Williams R. Chronic pancreatitis, sclerosing cholangitis, and sicca complex in two siblings. *Lancet* 1975;1(7906):550–2.
12. Børkje B., Odegaard S., Vøvik K., Schrumpf E. Chronic pancreatitis associated with ulcerative colitis and sclerosing cholangitis. A case report. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1984;104(8):585–7.
13. Montefusco P.P., Geiss A.C., Bronzo R.L. et al. Sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis and Sjogren's syndrome: a syndrome complex. *Am J Surg* 1984;147(6):822–6.
14. Versapuech J.M., Labayle D., Grange D. et al. Sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis and Sjogren's syndrome. *Ann Med Interne (Paris)* 1986;137(2):147–51.
15. Sarles H. Classification and definition of pancreatitis. *Marseilles-Rome* 1988. *Gastroenterol Clin Biol* 1989;13(11):857–9.
16. 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* 1995;40:1561–8.
17. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит. Учебное пособие для врачей. М., 2011. 80 с. [Mayev I.V., Kucheryavy Yu.A., Oganessian T.S. Autoimmune pancreatitis. Textbook. Moscow, 2011. 80 p. (In Russ.)].
18. Etemad B., Whitcomb D.C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. *Gastroenterol* 2001;120:682–707.
19. Hamano H., Kawa S., Horiuchi A. et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344(10):732–8.
20. Kamisawa T., Funata N., Hayashi Y. et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38(10):982–4.
21. Members of the Criteria Committee for Autoimmune Pancreatitis of the Japan Pancreas Society. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society (2002). *J Jpn Pancreas Soc (Suizou)* 2002;17:585–7.
22. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T. et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006;41:626–31.
23. Chari S.T., Smyrk T.C., Levy M.J. et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1010–6.
24. Kim K., Kim M., Kim J. et al. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. *World J Gastroenterol* 2006;12(16):2487–96.
25. Otsuki M., Chung J.B., Okazaki K. et al. Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases provided by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and the Korean Society of Pancreatobiliary Diseases. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008;43(6):403–8.
26. Frulloni L., Scattoni C., Falconi M. et al. Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients. *Am J Gastroenterol* 2009;104(9):2288–94.
27. Yamashita H., Takahashi Y., Ishiura H. et al. Hypertrophic pachymeningitis and tracheobronchial stenosis in IgG4-related disease: case presentation and literature review. *Intern Med* 2012;51:935–41.

28. Winkel M., Lawton C.D., Sanusi O.R. et al. Neuro-surgical considerations for treating IgG4-related disease with rare spinal epidural compression. *Surg Neurol Int* 2018;9:209.
29. Wong S., Lam W.Y., Wong W.K., Lee K.C. Hypophysitis presented as inflammatory pseudotumor in immunoglobulin G4-related systemic disease. *Hum Pathol* 2007;38:1720–3.
30. Okamoto T., Kamisawa A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006;41:613–25.
31. Yamamoto M., Takahashi H., Ohara M. et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 2006;16:335–40.
32. Masaki Y., Dong L., Kurose N. et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1310–5.
33. Deshpande V., Zen Y., Chan J.K. et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25(9):1181–92.
34. Stone J.H., Khosroshahi A., Deshpande V. et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthr Rheum* 2012;64(10):3061–7.
35. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T. et al. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2009;3:849–66.
36. Zen Y., Nakanuma Y. Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:114–8.
37. Aalberse R.C., Stapel S.O., Schuurmann J., Rispens T. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009;39:469–77.
38. Okazaki K., Uchida K., Ohana M. et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterol* 2000;118:573–81.
39. Pezzilli R., Corinaldesi R. IgG4 as a serological marker of autoimmune pancreatitis: the latest news. *JOP* 2004;5(6):531–3.
40. Mihai S., Chiriac M.T., Herrero-Gonzalez J.E. IgG4 autoantibodies induce dermal-epidermal separation. *J Cell Mol Med* 2007;11:1117–28.
41. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y. et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22(1):21–30.
42. Strehl J.D., Hartmann A., Agaimy A. 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. *J Clin Pathol* 2011;64(3):237–43.
43. Schneider A., Lühr J.M. Autoimmune pancreatitis. *Internist (Berl)* 2009;50:318–30.
44. Chari S.T., Kloeppel G., Zhang L. et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas* 2010;39:549–54.
45. Shimosegawa T., Chari S.T., Frulloni L. et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011;40(3):352–8.
46. The Japan Pancreas Society, the Ministry of Health and Welfare Investigation Research Team for Intractable Pancreatic Disease. Clinical Diagnostic for Autoimmune Pancreatitis 2011 (Proposal). *J Jpn Pancreas (Suizo)* 2012;27:17–25.
47. Буевров А.О., Драпкина О.М. IgG4-ассоциированное системное заболевание. *Российские медицинские вести* 2014;19(3):4–15.
48. Winkel M., Lawton C.D., Sanusi O.R. et al. Neuro-surgical considerations for treating IgG4-related disease with rare spinal epidural compression. *Surg Neurol Int* 2018;9:1–5.
49. Uccella S., Amaglio C., Brouland J.-P. et al. Disease heterogeneity in IgG4-related hypophysitis: report of two histopathologically proven cases and review of the literature. *Virchows Arch* 2019 March 25:1–9.
50. Rotondo F., Quaddoura A., Syro L.V. et al. Immunoglobulin G4 (IgG4)-related hypophysitis. *Endocr Pathol* 2017 January 13:1–7.
51. Leporati P., Landek-Salgado M.A., Lupi I. et al. IgG4-related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1971–80.
52. Varrassi M., Gianneramo C., Arrigoni F. et al. Neurological involvement of IgG4-related disease: description of a case and review of the literature. *Neuroradiol J* 2017;1:1–7.
53. Goulam-Houssein S., Grenville J.L., Mastrocostas K. et al. IgG4-related intracranial disease. *Neuroradiol J* 2019;32(1):1–7.
54. Mehta S.H., Switzer J.A., Biddinger P., Rojiani A.M. IgG4-related leptomeningitis: a reversible cause of rapidly progressive cognitive decline. *Neurology* 2014;82:540–2.
55. Parney I.F., Johnson E.S., Allen P.B. “Idiopathic” cranial hypertrophic pachymeningitis responsive to antituberculous therapy: case report. *Neurosurgery* 1997;141:965–71.
56. Hamano H., Kawa S., Horiuchi A. et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732–38.
57. Joshi D., Jager R., Hurel S. et al. Cerebral involvement in IgG4-related disease. *Clin Med (Lond)* 2015;15:130–4.
58. Vauchot F., Bourdon A., Hay B. et al. Therapeutic response to Rituximab in IgG4-related hypophysitis evidenced on 18F-FDG PET and MRI. *Clin Nucl Med* 2019;44(5):e362–3.
59. Fernandez-Codina A., Hernandez-Gonzalez M., Solans-Laque R. et al. Alteration of IgG4 levels in cerebrospinal fluid in IgG4-related disease. *Int J of Rheum Dis* 2017;20:1865–7.
60. Stone J.H., Zen Y., Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539–51.
61. Lindstrom K.M., Cousar J.B., Lopes M.B. IgG4-related meningeal disease: clinicopathological and proposal for diagnostic criteria. *Acta Neuropathol* 2010;120:765–76.
62. Lu Z., Tongxi L., Jie L. et al. IgG4-related spinal pachymeningitis. *Clin Rheumatol* 2016;35:1549–53.
63. Kosakai A., Ito D., Yamada S. et al. A case of definite IgG4-related pachymeningitis. *Neurology* 2010;75:1390–2.
64. Tajima Y., Mito Y. Cranial neuropathy because of IgG4-related pachymeningitis; intracranial and spinal mass lesions. *BMJ Case Rep* 2012;2012:bcr2012006471.
65. Radotra B.D., Aggarwal A., Kapoor A. et al. An orphan disease: IgG4-related spinal pachymeningitis: reports of 2 cases. *J Neurosurg Spine* 2016;25:790–4.
66. Ferreira N.R., Vaz R., Carmona S. et al. IgG4-related disease presenting with an epidural inflammatory pseudotumor: a case report. *J Med Case Rep* 2016;10(61):e1–6.

Вклад авторов

В.А. Смирнов: формирование научного задания, планирование обзорного исследования, поиск научной литературы, анализ источников, написание текста статьи;

А.А. Гринь: формирование научного задания, планирование обзорного исследования, поиск научной литературы, руководство написанием текста статьи.

Authors' contributions

V.A. Smirnov: forming a scientific goal, planning a study, searching for scientific literature, analysis of the data, article writing;

A.A. Grin: forming a scientific goal, planning a study, searching for literature, supervising.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.А. Смирнов / V.A. Smirnov: <https://orcid.org/0000-0003-4096-1087>

А.А. Гринь / A.A. Grin: <https://orcid.org/0000-0003-3515-8329>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.