

**Выписка из протокол № 6 от 24 марта 2009 г.
заседания Ученого Совета Учреждения Российской академии наук
Научно-исследовательского института ревматологии РАМН**

Председатель: академик РАМН, проф Насонов Е.Л.
Секретарь: д.м.н. В.Н.Амيرджанова

Присутствовали:

Насонов Е.Л., Эрдес Ш.Ф., Каратеев Д.Е., Амирджанова В.Н., Алекберова З.С., Алексеева Л.И., Ананьева Л.П., Балабанова Р.М., Бадокин В.В., Беневоленская Л.И., Бабакова С.И., Барскова В.Г., Белов Б.С., Васин А.Д., Волков А.В., Денисов Л.Н., Кузьмина Н.Н., Лукина Г.В., Мякоткин В.А., Муравьев Ю.В., Насонова В.А., Новоселова Т.М., Павлов В.П., Плещковская Г.Н., Раденска-Лоповок С.Г., Решетняк Т.М., Сперанский А.И., Смирнов А.В., Соловьев С.К., Сигидин Я.А., Чичасова Н.В., Фоломеева О.М., Олюнин Ю.А., Конева О.А., Невская Т.А., Кондратьева Л.В., Шелепина Т.А., Румянцева О.А., Торгашина А.В., Захарова М.М., Цветкова Е.С., Панасюк Е.Ю., Егорова О.Н., Дубинина Т.В., Бочкова А.Г., Шабанова С.Ш., Маркелова Е.И., Галушко Е.А., Беленький Д.Р., Герасимова Е.В., Сайковский С.Р., Алексеев Д.Л., Крылов М.Ю., Федоренко Е.В., Демидова Н.В., Шорникова Н.С., Братыгина Е.А., Шубин С.В., Десинова О.В., Старовойтова М.Н., Антелава О.А., Попкова Т.В., Новикова Д.С., Александрова Е.Н., Новиков А.А., Семенова Л.А., Кошелева Н.М., Голоева Р.Г., Никишина Н.Ю., Иголкина Е.В., Имамединова Г.Р., Владимиров С.А.

Повестка

Утверждение темы кандидатской диссертации Сокол Евгении Владимировны «Клинико-лабораторные особенности IgG4-связанного заболевания в ревматологии»

Научный руководитель: д.м.н. Васильев В.И.
Специальности: Ревматология

Выступила Сокол Е. В. с докладом «Клинико-лабораторные особенности IgG4-связанного заболевания в ревматологии» (доклад прилагается).
В докладе отражена актуальность исследования.

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) – нозологическая единица, возникшая несколько лет назад, объединяющая множество на первый взгляд различных заболеваний: аутоиммунный панкреатит (АИП), IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит, ретроперитонеальный фиброз (болезнь Ормонда), склерозирующий медиастинит, склерозирующий тиреоидит (тиреоидит Риделя, склерозирующий вариант тиреоидита Хишимото), болезнь Микулича, опухоль Кюттнера, некоторые варианты псевдотумора орбит, IgG4-ассоциированную лимфаденопатию и некоторые другие. Всех их объединяет опухолеподобный рост, характерная морфологическая картина (муароподобный фиброз, выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация с высоким соотношением IgG4+/IgG+ плазмочитов в инфильтрате), повышение уровня IgG 4-го субкласса в сыворотке крови у большего числа пациентов и быстрый хороший ответ на терапию глюкокортикоидами. В 2003г. Kamisawa и соавт. предложили объединить заболевания, ассоциированные с IgG4, в отдельную нозологию. IgG4-C3 в основном болеют мужчины среднего и пожилого возраста: соотношение заболевших мужчин и женщин составляет примерно 3:1 в случае АИП, но при

поражениях органов головы и шеи составляет 1:1. В большинстве случаев заболевание развивается подостро, однако, может встречаться и острое начало с лихорадкой, похуданием, повышением острофазовых показателей, симптомами обструкции (подпеченочная желтуха, гидронефроз).

Патогенез заболевания по-прежнему остается неясен. В большинстве исследований указывается на ведущую роль Т-хелперов 2-го типа (Th-2). У большей части пациентов к моменту установления диагноза IgG4-C3 имеется анамнез того или иного аллергического заболевания (аллергический ринит, полипоз околоносовых пазух, бронхиальная астма, atopический дерматит), повышение эозинофилов в периферической крови и/или уровня IgE. Таким образом, предполагается, что аллергический компонент играет определенную патогенетическую роль по крайней мере у части пациентов [Zen Y. et al. Hepatology 2007]. При этом играет ли сам IgG4 существенную роль в патогенезе неясно.

Учитывая тот факт, что при IgG4-C3 может поражаться практически любой орган, с этой патологией могут встречаться врачи практически всех специальностей. Опухолоподобный характер поражений, наблюдаемый при данном заболевании, нередко становится причиной направления пациента к онкологу и проведения ненужных инвазивных, а зачастую и калечащих, операций. При этом, не получив подтверждения злокачественности процесса при гистологическом исследовании, к сожалению, многие пациенты остаются без лечения, а при рецидивировании процесса, что встречается нередко, подвергаются повторным хирургическим вмешательствам. В настоящий момент интерес к проблеме IgG4-C3 по всему миру растет, увеличивается количество публикаций по данной проблеме, в первую очередь, посвященных описанию клинических случаев, особенностям клиники, диагностики и лечения пациентов с этим заболеванием. Однако большинство публикаций описывают единичные случаи или небольшие группы больных (порядка 10 человек). При этом в отечественной литературе описания случаев IgG4-C3 единичны, а исследования, посвященные характеристике особенностей группы больных с IgG4-C3 и их лечению отсутствуют. В связи с этим наше исследование представляется весьма актуальным и важным. Оно позволит рассмотреть сравнительно большую группу больных и впервые охарактеризовать российскую группу пациентов с IgG4-C3, выявить особенности течения данного заболевания в российской группе больных с IgG4-C3, если таковые имеются, поможет восполнить имеющийся недостаток информации в русскоязычных источниках и будет способствовать более эффективному выявлению пациентов с потенциальным IgG4-C3.

Цель исследования: Оценить клинико-лабораторные особенности больных с IgG4-C3 в реальной ревматологической практике.

Основные задачи:

1. Описать частоту встречаемости отдельных нозологических форм IgG4-C3 в реальной ревматологической практике
2. Оценить частоту аллергических заболеваний, эозинофилии и повышения IgE при IgG4-C3
3. Описать спектр и частоту выявления различных иммунологических нарушений при IgG4-C3.
4. Установить наличие лимфопролиферативных заболеваний в исследуемой группе больных IgG4-C3.
5. Изучить влияние различных схем терапии на клинико-лабораторную характеристику больных IgG4-C3.

Дизайн исследования:

Открытое смешанное проспективно-ретроспективное исследование.

Клинический материал:

60 пациентов обоего пола, с морфологически подтвержденным диагнозом IgG4-C3, находившихся на амбулаторном и стационарном лечении в ФГБУ «НИИР им. В.А.Насоновой» РАМН.

Критерии включения:

1. Наличие опухолевидного образования и/или диффузного увеличения органа;
- и
2. Гистологически и иммуногистохимически подтвержденный диагноз IgG4-C3.
- ±
3. Повышение уровня IgG4 в сыворотке крови

Критерии исключения:

Отсутствие гистологического материала для верификации диагноза

Методы исследования:

1. Клинический осмотр.
2. Лабораторные исследования:
 - 2.1 Клинический анализ крови (с определением уровня эозинофилов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулой, СОЭ).
 - 2.2 Биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, глюкоза, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, ЛДГ, общий билирубин, мочевины, креатинин, мочевиная кислота, амилаза).
 - 2.3 Иммунологический анализ крови (hsCRP, РФ IgM, IgM, IgG, IgA, IgG4, IgE, АНФ(Нер-2), Ro\La Ат, компоненты комплемента C3 и C4), иммунограмма (по показаниям).
 - 2.4 Общий анализ мочи.
3. Патоморфологические исследования: гистологическое исследование и иммуногистохимическое исследование с окраской на IgG и IgG4 в тканях, выявление В-клеточной клональности по реарранжировке генов тяжелой цепи иммуноглобулинов (по показаниям).
4. Инструментальные исследования: КТ органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, УЗИ слюнных желез, сцинтиграфия скелета с ^{99m}Tc (по показаниям), сцинтиграфия лимфатических узлов с ⁶⁷Ga (по показаниям).
5. Стоматологическое обследование: осмотр, сиалометрия, сиалография.
6. Офтальмологическое обследование: осмотр, тест Ширмера, проба Норна, окраска роговицы с витальными красителями, УЗИ орбит.

Предполагаемая научная новизна

Впервые в России:

1. Будет дана клиничко-лабораторная характеристика отдельных нозологических форм IgG4-C3 в реальной ревматологической практике;
2. Будет дана оценка частоте развития лимфолиферативных заболеваний на фоне IgG4-C3;
3. Будет изучено влияние терапии на клиничко-лабораторные характеристики больных IgG4-C3.

Вопросы и дискуссия.

д.м.н. Каратеев Д.Е.

Как вы планируете набирать пациентов в ваше исследование?

Ответ Сокол Е.В.: пациенты с подозрением на IgG4-C3 будут набираться на консультативном приеме, который ведут сотрудники лаборатории интенсивных методов терапии ревматических заболеваний НИИР РАМН. Всем пациентам будет проводиться морфологическая верификация диагноза, для этого, в случае отсутствия предшествующей биопсии пораженного органа, пациенты при необходимости будут направляться в специализированные хирургически стационары. Инцизионные биопсии слюнных и слезных желез предполагается выполнять в условиях НИИР РАМН. После верификации диагноза IgG4-C3 пациенты будут обследоваться, лечиться и наблюдаться в НИИР РАМН амбулаторно, а при необходимости стационарно.

проф., д.м.н. Эрдес Ш.Ф.

Предполагается ли сотрудничество в другими медицинскими учреждениями?

Ответ Сокол Е.В.: Для выполнения этой работы, безусловно, потребуются объединения усилий многих клинических центров. Вся клиническая и основная часть лабораторных исследований будет проводиться на базе НИИР РАМН. Морфологические исследования (гистологическое и иммуногистохимическое исследование) планируется проводить на базе морфологических лабораторий онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина и Гематологического научного центра. Для выявления В-клеточной клональности будет также проводиться иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи и определение клональности в ткани методом ПЦР на базе лабораторий гуморального иммунитета и молекулярной гематологии Гематологического научного центра.

проф., д.м.н. Муравьев Ю.В.

Какую терапию планируется проводить пациентам?

Ответ Сокол Е.В.: В настоящий момент для лечения IgG4-C3 применяется практически исключительно пероральные глюкокортикоиды в средних и высоких дозах, однако, данная терапия сопряжена с большим числом осложнений и число рецидивов заболевания весьма велико. Мы планируем исследовать возможность применения анти-В-клеточной терапии (ритуксимаба) и цитостатической терапии (циклофосфида), которая, по нашему мнению, должна быть эффективна и более безопасна, чем длительная терапия глюкокортикоидами.

академик РАМН, д.м.н. Насонов Е.Л.

Цель и задачи данного исследования понятны. В настоящий момент IgG4-C3 начинает активно исследоваться во всем мире, сколь-нибудь крупные когорты и исследования по данному вопросу в настоящий момент отсутствуют. IgG4-C3 - системное, рецидивирующее заболевание, требующее иммуносупрессивной терапии, поэтому необходимость участия ревматолога в лечении этих больных несомненна и данное заболевание представляет большой интерес для ревматологов. Исследование является весьма актуальным и своевременным,

Решение:

1. Утвердить тему кандидатской диссертации Сокол Евгении Владимировне «Клинико-лабораторные особенности IgG4-связанного заболевания в ревматологии»
2. Утвердить научным руководителем д.м.н. Васильева В.И.
Специальность: Ревматология 14.01.22.

Председатель:

академик РАНН Е.Л.Насонов

Секретарь:

д.м.н. В.Н.Амירджанова

