

Клиническое наблюдение пациентки 65 лет с артралгией и болью в животе

А.Ф. Шептулина, В.Т. Ивашкин, Т.П. Некрасова

*Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко
ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация*

Clinical case of 65 year-old patient with arthralgia and abdominal pain

A.F. Sheptulina, V.T. Ivashkin, T.P. Nekrasova

*Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology,
State educational government-financed institution of higher professional education
«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation*

Цель публикации. В рубрике «Клинический разбор» будут представлены клинические наблюдения пациентов, находившихся на стационарном лечении в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко. Каждое клиническое наблюдение сопровождается комментариями, отражающими этапность проведения дифференциально-диагностического поиска. Рубрика открывается клиническим наблюдением пациентки, у которой отмечался системный характер поражения с вовлечением нескольких органов.

Ключевые слова: боль в животе, артралгии, фиброз.

The aim of the publication. The «Clinical discussion» section will present clinical cases of the Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow state medical university. Each clinical case is accompanied by the comments reflecting stepwise differential diagnostic approach. The section is opened by clinical case of the patient with systemic disease and multiply organ involvement.

Key words: abdominal pain, arthralgia, fibrosis.

Шептулина Анна Фароковна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: sheptulina.anna@gmail.com; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Sheptulina Anna F – post-graduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university. Contact information: sheptulina.anna@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Sechenov First Moscow state medical university

Ивашкин Владимир Трофимович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Ivashkin Vladimir T – academician of the Russian Academy of Science, MD, PhD, professor, head of the Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university

Некрасова Татьяна Петровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Nekrasova Tatiana P – MD, associate professor, Chair of pathological anatomy, Sechenov First Moscow state medical university

Клиническое наблюдение

Пациентка И. 65 лет госпитализирована в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко с жалобами на постоянный генерализованный зуд кожи, умеренно интенсивные боли ноющего характера в области эпигастрия, иррадиирующие в левое и правое подреберья (периодически приобретают характер опоясывающих, возникают в среднем через 2–3 ч после еды и проходят самостоятельно в течение нескольких часов). Отмечает также сухость слизистых оболочек полости рта и глаз, боли в коленных, голеностопных, плечевых, лучезапястных, пястно-фаланговых и межфаланговых суставах кистей, больше выраженные в утренние часы, скованность в проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых суставах кисти и лучезапястных суставах в утреннее время длительностью до 40–60 мин, общую слабость.

Таким образом, у пациентки имеют место следующие клинические симптомы: боль в животе, кожный зуд, артралгии, ксеростомия и ксерофтальмия. Наличие боли в животе, прежде всего ее характер, локализация и время возникновения, позволяют предположить заболевание поджелудочной железы. Такой симптом, как зуд кожи, может выступать в качестве одного из проявлений заболеваний кожи, печени, эндокринной системы. Артралгии наблюдаются при ревматических, эндокринных, инфекционных, опухолевых, неврологических, аутоиммунных заболеваниях и травмах. Соответственно для установления возможной причины перечисленных симптомов требуются данные анамнеза и дополнительных методов обследования. Ксеростомия и ксерофтальмия являются наиболее частыми проявлениями болезни и синдрома Шегрена.

Несмотря на многообразие заболеваний, при которых могут встречаться описанные симптомы, их сочетание у одного обследуемого дает возможность существенно сузить круг дифференциально-диагностического поиска и обратить внимание прежде всего на группу аутоиммунных заболеваний.

Из анамнестических данных известно, что пациентку с 1969 г. (в возрасте 20 лет) стали беспокоить боли в коленных, голеностопных суставах, а впоследствии плечевых, лучезапястных, пястно-фаланговых и межфаланговых суставах кистей, носящие мигрирующий характер. В это же время появилась утренняя скованность в суставах длительностью до 30–40 мин. Изменения конфигурации суставов, цвета кожных покровов над суставами пациентка не отмечала. При рентгенологическом исследовании пораженных суставов, со слов больной (медицинская документация

утеряна), костно-деструктивных изменений или изменений околоуставных тканей не выявлено. Больная получала симптоматическую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами с умеренным положительным эффектом. В дальнейшем боли в суставах возникали преимущественно в осенне-зимний период, проводилась симптоматическая терапия.

В 2006 г. (57 лет) больная впервые отметила сухость слизистых оболочек глаз, полости рта. Проведена биопсия околоушной слюнной железы и на основании гистологического исследования биоптата установлен диагноз синдрома Шегрена. Назначенная терапия метилпреднизолоном в дозе 4 мг/сут существенных положительных результатов не принесла. С этого времени в анализах крови впервые зафиксировано повышение уровня печеночных трансаминаз, *γ-глутамилтранспептидазы* (ГГТП) и *щелочной фосфатазы* (ЩФ), дополнительное обследование не проводилось.

В октябре 2013 г. (64 года) появился зуд кожи. При амбулаторном обследовании по данным *ультразвукового исследования* (УЗИ) органов брюшной полости выявлена гепатомегалия, а при *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС) — *варикозное расширение вен пищевода* (ВРВП) II степени.

С февраля 2014 г. пациентка отметила появление болей в области эпигастрия с описанными ранее характеристиками, потемнение мочи, желтушное окрашивание склер, снижение массы тела на 3 кг (в течение 6 мес). При обследовании в городской клинической больнице зарегистрировано повышение *скорости оседания эритроцитов* (СОЭ) до 28 мм/ч, уровней *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) до 80,3 ЕД/л (норма 10–40), *аланинаминотрансферазы* (АлАТ) до 54,7 ЕД/л (норма 0–34), ЩФ до 554,9 ЕД/л (норма 70–360), общего билирубина до 46,5 мкмоль/л (норма 3–21), прямого билирубина до 24,6 мкмоль/л (норма 0–5). Уровень амилазы крови не исследован. В анализах мочи — повышение содержания уробилина. Маркёры вирусов гепатитов В и С отрицательные.

При УЗИ брюшной полости определялись гепатомегалия, неоднородность и повышение эхогенности поджелудочной железы (размеры 28×16×27 мм); внутрипеченочные желчные протоки, холедох не расширены. На границе головки и тела поджелудочной железы визуализировалось образование размером 30×16 мм, гипоехогенное по структуре. На основании этих данных высказано предположение о наличии опухоли тела железы. Проведена *компьютерная томография* (КТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием препаратом омнипак-350, при которой выявлено увеличение размеров головки поджелудочной железы (40×21 мм), признаков

панкреатической или билиарной гипертензии не найдено. При контрастном усилении очаги накопления контрастного вещества в поджелудочной железе не прослеживались. Вокруг головки железы и в малом сальнике, на уровне кардиального отдела желудка, паракавально на уровне почечных сосудов, в переднем нижнем средостении — увеличенные лимфатические узлы гомогенной структуры, накапливающие контрастный препарат.

В соответствии с результатами эндосонографии внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены, поджелудочная железа нормальных размеров с четкими ровными контурами, патологические образования в ней отсутствуют. Вирсунгов проток шириной до 2,3 мм в области головки и 1–1,5 мм в области тела и хвоста железы. Размеры лимфатических узлов в панкреатобилиарной зоне увеличены до 12–14 мм. Установлен диагноз: хронический панкреатит в стадии обострения, реактивный гепатит. Рекомендована терапия полиферментными препаратами, прокинетики.

В амбулаторных условиях в марте 2014 г. выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) органов брюшной полости, при которой также были выявлены признаки забрюшинной лимфаденопатии, увеличение лимфатических узлов в области ворот печени, увеличение размеров головки поджелудочной железы. Симптомы билиарной или панкреатической гипертензии не обнаруживались.

Результаты колоноскопии свидетельствовали об отсутствии органической патологии толстой кишки.

В анализах крови, выполненных в марте 2014 г., отмечено нарастание уровней АЛАТ до 90 ЕД/л (норма 0–34), АсАТ до 100 ЕД/л (норма 10–40), ГГТП до 931 ЕД/л (норма 0–73), ЩФ до 690 ЕД/л (норма 70–360), общего билирубина до 56 мкмоль/л (норма 3–21) и прямого билирубина до 39,6 мкмоль/л (норма 0–5). Также исследован уровень онкомаркера СА 19-9 — определен в пределах нормальных значений. Больная была направлена в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко с целью дополнительного обследования и верификации диагноза.

Семейный анамнез пациентки отягощен по заболеваниям щитовидной железы (мать страдала раком щитовидной железы, у двух сестер диагностирован аутоиммунный тиреоидит), а также по заболеваниям сердечно-сосудистой системы (отец умер в 52 года от хронической сердечной недостаточности, 30-летняя дочь больной страдает дилатационной кардиомиопатией). Курение, употребление алкоголя, наркотических веществ отрицает. Аллергологический анамнез не отягощен.

Данные анамнеза заболевания подтверждают высказанное ранее предположение о наличии у пациентки синдрома Шегрена. Речь идет именно о синдроме Шегрена как об одном из компонентов различных аутоиммунных заболеваний, а не о болезни Шегрена как самостоятельном аутоиммунном заболевании. Объяснить это можно прежде всего характером начала заболевания, первым признаком которого выступают артралгии, а также спектром его проявлений с вовлечением в патологический процесс поджелудочной железы, печени, лимфатических узлов средостения, брюшной полости и забрюшинного пространства.

Описание времени начала, течения заболевания суставов и характера их поражения позволяет исключить из круга дифференциального диагноза инфекционную, эндокринную, опухолевую патологию и травмы. Учитывая отсутствие каких-либо изменений со стороны суставов по данным объективного осмотра и рентгенологического исследования на момент начала болезни, можно с высокой долей вероятности говорить о наличии у пациентки артралгий, выступающих в качестве одного из проявлений аутоиммунного заболевания.

При анализе данных анамнеза нельзя не обратить внимания на жалобы больной, послужившие причиной для обращения за медицинской помощью в феврале 2014 г., при этом сочетание болей в животе, желтухи и потери массы тела обосновывало необходимость исключить в первую очередь злокачественные новообразования поджелудочной железы и желчных протоков.

Оценка результатов проведенного до момента госпитализации обследования не позволяет сделать однозначное заключение о характере поражения поджелудочной железы. Данные КТ и МРТ органов брюшной полости свидетельствуют об увеличении размеров головки железы, в то же время, согласно показателям эндосонографии, размеры указанного участка поджелудочной железы находились в пределах нормы. Важно отметить, что ни при одном из перечисленных выше методов визуализации очаговые образования в области головки или других отделов железы не определяются, что наряду с нормальными уровнями онкомаркера СА 19-9 позволяет с высокой степенью достоверности исключить злокачественные новообразования органа.

Кроме того, лабораторные и инструментальные исследования дают возможность предположить заболевание печени, характеризующееся цитолизом и холестазом. Учитывая возраст, пол пациентки, а также данные визуализации, наиболее вероятным представляется диагноз первичного билиарного цирроза, тем не менее, нельзя исключить и первичный склерози-

рующей холангит с поражением мелких внутрипеченочных протоков. В анамнезе пациентки нет указаний на прием обладающих потенциальным гепатотоксичным действием лекарственных препаратов, поэтому лекарственно-индуцированное поражение печени можно с высокой долей вероятности исключить.

Предположение о существовании у обследуемой первичного холестатического заболевания печени способно объяснить наличие такого клинического симптома, как кожный зуд, который является одним из основных проявлений этой группы заболеваний печени. Данные ЭГДС свидетельствуют также о развитии портальной гипертензии, генез которой (печеночная, подпеченочная или надпеченочная) нуждается в уточнении.

Подводя итог, следует заметить, что данные анамнеза подтверждают наличие у пациентки синдрома Шегрена, заболеваний печени и поджелудочной железы, предположения о которых были сформулированы еще на этапе анализа жалоб больной. Наряду с этим получены новые сведения: обнаружено увеличение лимфатических узлов средостения, брюшной полости и забрюшинного пространства, зарегистрированы признаки портальной гипертензии, что требует дополнительного исследования.

Объективные данные при поступлении: состояние относительно удовлетворительное. Температура тела 36,4 °С. Рост 155 см, масса тела 62 кг, индекс массы тела 25,8 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовой окраски. Периферических отеков нет. Деформации суставов, изменения цвета кожных покровов над суставами не выявлено. Объем пассивных и активных движений в суставах сохранен. Периферические лимфатические узлы не увеличены. При аускультации — в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений 70 в минуту. АД 120/80 мм рт. ст. Печень выступает из-под края реберной дуги по правой срединно-ключичной линии на 4 см, край плотный, заострен. Размеры селезенки не увеличены, поверхность гладкая, пальпация безболезненна. При перкуссии: длинник — 10 см, поперечник — 4 см.

Данные объективного осмотра указывают на наличие у пациентки гепатомегалии, подтверждая тем самым результаты проведенных ранее инструментальных исследований.

Отсутствие каких-либо изменений со стороны суставов свидетельствует, как и предполагалось ранее, в пользу артралгии.

Согласно полученным данным, у пациентки нет признаков заболеваний сердечно-сосудистой системы, хронической сердечной недостаточности, что делает возможным исключение

из круга дифференциального диагноза портальной гипертензии группы факторов, ведущих к формированию надпеченочной портальной гипертензии.

В соответствии с результатами лабораторных исследований отмечалось повышение СОЭ до 56 мм/ч, остальные показатели клинического анализа крови находились в пределах нормы. Отклонений в общем анализе мочи, общем анализе кала не выявлено. Уровень амилазы мочи в пределах нормальных значений. В биохимическом анализе крови зафиксировано повышение уровня АсАТ до 171 ЕД/л (норма 10–40), АлАТ до 111 ЕД/л (норма 5–49), ЩФ до 1432 ЕД/л (норма 70–360), ГГТП до 663 ЕД/л (норма 0–73), общего билирубина до 42,3 мкмоль/л (норма 3–21), прямого билирубина до 29,9 мкмоль/л (норма 0–5). Показатели амилазы крови и креатинина были в границах нормы.

По данным электрофореза белков сыворотки крови определялась гипергаммаглобулинемия — 30,2% (норма 11,1–18,8), а при исследовании иммуноглобулинов обнаружено повышение уровня IgM и IgG соответственно до 4,54 г/л (норма 0,4–2,3) и 27,16 г/л (норма 7–16). При исследовании аутоантител выявлены антимитохондриальные антитела (АМА) — 87,2 МЕ/мл (норма <10). Тесты на антинуклеарные антитела (ANA), антитела к микросомам печени и почек (anti-LKM) и антитела к гладкой мускулатуре (ASMA) были отрицательными.

Результаты лабораторных исследований подтверждают наличие у пациентки заболевания печени, причем это заболевание проявляется признаками как гепатита, так и холестаза. Выявление АМА, увеличение содержания IgM, ЩФ и ГГТП наряду с демографическими характеристиками (возраст, пол) позволяют предположить первичный билиарный цирроз. В то же время повышение уровня гамма-глобулинов, IgG, а также печеночных трансаминаз свидетельствует в пользу аутоиммунного гепатита. Количество баллов по шкале, разработанной международной рабочей группой по изучению аутоиммунного гепатита (IAIGH), у пациентки равнялось 7 (не учтены данные гистологического исследования печени ввиду их отсутствия), что не позволяет говорить даже о предположительном диагнозе аутоиммунного гепатита.

Тем не менее, поскольку у больной имеются признаки первичного билиарного цирроза, целесообразно оценить вероятность сочетания аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза (так называемый overlap-синдром). В соответствии с диагностическими критериями у пациентки отмечается повышение уровня ЩФ более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы, ГГТП более чем

в 5 раз, а также определяются АМА. Таким образом, два из трех возможных критериев первичного билиарного цирроза в рамках overlap-синдрома положительные. При оценке соответствия изменений в анализах крови критериям аутоиммунного гепатита в рамках overlap-синдрома, положительным оказался лишь один из трех возможных критериев, а именно повышение уровня гамма-глобулинов и/или IgG более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы. Поэтому для подтверждения сочетания у пациентки аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза требуется проведение биопсии печени.

По результатам обследования признаки воспаления и внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы отсутствуют. С целью определения характера поражения железы необходимо применение лучевых методов диагностики.

На этом этапе также следует вернуться к вопросу происхождения портальной гипертензии, признаки которой, а именно ВРВП, были обнаружены еще в амбулаторных условиях. Надо подчеркнуть, что при объективном осмотре признаки портальной гипертензии не выявлены. Нормальные показатели белоксинтетической функции печени, отсутствие признаков печеночной энцефалопатии, объективных данных, характеризующих печеночную недостаточность, позволяют с высокой степенью достоверности исключить цирроз печени как одну из возможных причин внутрипеченочной портальной гипертензии. Таким образом, устранен ряд факторов, способствующих развитию надпеченочной и внутрипеченочной портальной гипертензии. Для исключения группы причин, ведущих к формированию подпеченочной портальной гипертензии, показана визуализация брюшной полости с применением УЗИ и/или КТ с внутривенным контрастированием.

На электрокардиограмме ритм синусовый с ЧСС 74 в минуту, полувертикальная позиция электрической оси сердца по Вильсону.

При УЗИ брюшной полости выявлены: гепатомегалия, расширение воротной вены (13 мм), увеличение лимфатических узлов, образующих конгломерат, в области ворот печени увеличение парааортальных лимфатических узлов. Размеры поджелудочной железы 31×18×24 мм. Вирсунгов проток не расширен. Признаков билиарной гипертензии не обнаружено.

Пациентке была проведена КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием препаратом омнипак-350, по данным которой выявлено увеличение размеров головки поджелудочной железы до 46 мм. Очаги патологического накопления контрастного препарата не визуализи-



Рис. 1. Увеличение размеров головки поджелудочной железы до 46 мм (овал). Очаги патологического накопления контрастного препарата не визуализируются

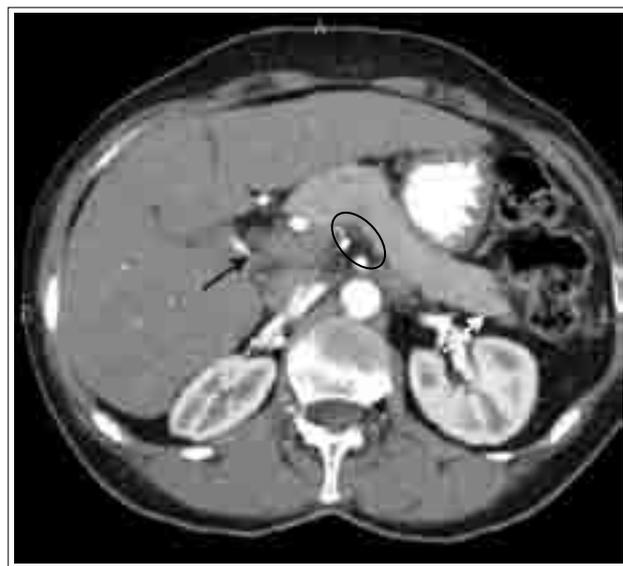


Рис. 2. Перипанкреатическая клетчатка структурна, с зонами уплотнения в области головки и хвоста поджелудочной железы (овал). В паренхиматозную и отсроченную фазы контрастирования в этой области определялись отдельные тонкие гиподенсные участки (белая стрелка). В области головки железы видны увеличенные лимфатические узлы (черная стрелка)

зировались (рис. 1). Вирсунгов проток не расширен. Перипанкреатическая клетчатка структурна с зонами уплотнения в области головки и хвоста железы. В паренхиматозную и отсроченную фазы контрастирования в этой области определялись также отдельные тонкие гиподенсные участки. Обнаружено увеличение лимфатических узлов в области головки поджелудочной железы, карди-



Рис. 3. Уплотнение стенок холедоха, общего печеночного протока, желчного пузыря (черные стрелки)

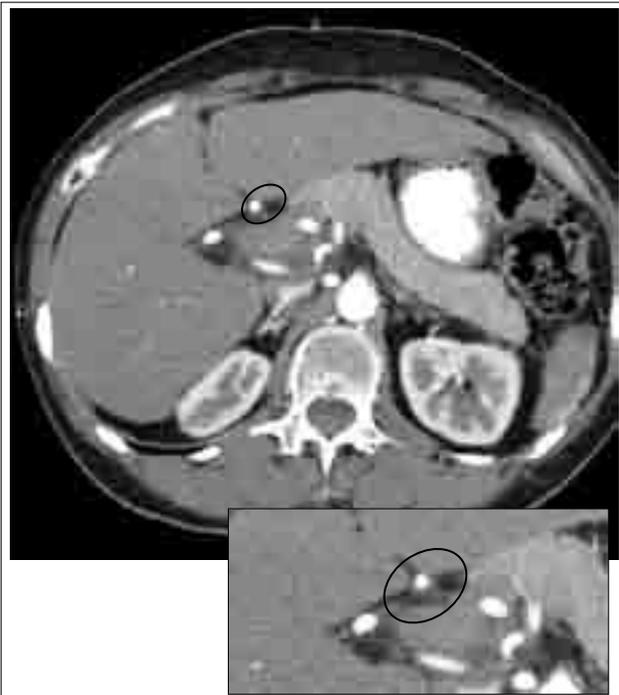


Рис. 4. Тонкий слой уплотнения тканей по типу *halo* толщиной до 3 мм вокруг артерии левой доли печени

ального отдела желудка, парааортально и в передне-нижнем отделе средостения (рис. 2). Размеры печени умеренно увеличены, очаги патологического накопления контрастного препарата не визуализировались. Внутрипеченочные желчные протоки не расширены. Отмечалось уплотнение стенок холедоха, общего печеночного протока, желчного пузыря (рис. 3). Вокруг артерии левой доли печени определялся тонкий слой уплотнения тканей по типу *halo* толщиной до 3 мм (рис. 4). Воротная вена расширена до 13,3 мм, выявле-

ны признаки пристеночного (неокклюзирующего) тромбоза воротной вены с распространением на верхнюю брыжеечную вену, спленомегалии и расширения селезеночной вены.

Таким образом, данные инструментальных исследований дают возможность исключить группу причин, ведущих к развитию надпеченочной портальной гипертензии, а также большинство состояний, выступающих в качестве этиологических факторов печеночной портальной гипертензии. Выявленный при КТ органов брюшной полости тромбоз воротной вены с распространением на верхнюю брыжеечную вену позволяет сделать заключение о том, что портальная гипертензия у этой пациентки является подпеченочной.

Изменения со стороны поджелудочной железы являются результатом воспалительно-фиброзирующих процессов, затронувших, исходя из данных КТ, и сосуды органов брюшной полости (тонкий слой уплотнения тканей вокруг артерии левой доли печени), и лимфатические узлы брюшной полости, а также передне-нижнего отдела средостения.

Следовательно, у пациентки наиболее вероятно имеет место системное заболевание аутоиммунной этиологии с поражением поджелудочной железы, печени, вероятно, мелких желчных протоков, лимфатических узлов, слюнных и слезных желез, суставов. Принимая во внимание возраст больной, спектр пораженных органов, а также характер изменений, выявленных при КТ органов брюшной полости, можно предположить IgG4-ассоциированное системное заболевание. Для подтверждения этого диагноза необходимо исследование уровня IgG4 в сыворотке крови и проведение гистологического исследования пораженного органа с определением количества экспрессирующих IgG4 плазматических клеток.

Результаты исследования крови с определением уровня IgG4 свидетельствовали о его повышении в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы (2,98 г/л). По данным гистологического исследования биоптата печени дольковое и балочное строение прослеживалось не везде: паренхима разделена на фрагменты разного размера полями соединительной ткани, отдельные центральные вены смещены (рис. 5). Определялись единичные мелкие внутريدольковые некрозы гепатоцитов (до 1–3 клеток) с лимфомакрофагальной инфильтрацией и единичные довольно глубокие перисептальные некрозы с лимфомакрофагальной, с примесью плазмочитов, инфильтрацией (рис. 6).

Вблизи одной из фиброзных септ были обнаружены структуры, напоминающие розетки гепатоцитов. Фиброзная строма была отечна, фибробласты и коллагеновые волокна образовывали



Рис. 5. Нарушение долькового и балочного строения: паренхима разделена на фрагменты разного размера полями соединительной ткани (стрелки), окраска по Массону

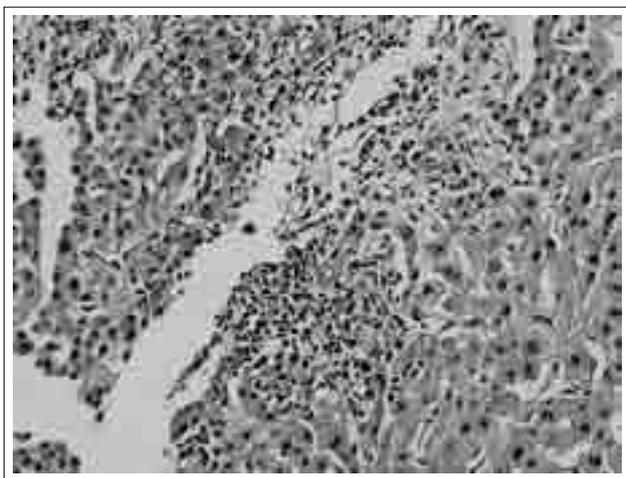


Рис. 6. Перисептальный некроз с лимфомакрофагальной, с примесью плазмоцитов, инфильтрацией, окраска гематоксилином и эозином

муаровые структуры, в которых располагались мелкие пролиферирующие желчные протоки без просветов, с умеренным полиморфизмом билиарного эпителия (рис. 7). Отмечалась умеренная очаговая лимфомакрофагальная инфильтрация с примесью плазмоцитов и лейкоцитов. Желчных протоков обычного строения в препарате не найдено. Также были выявлены остаточные явления васкулита мелких ветвей печеночных артерий и флебита с выраженным склерозом и гиалинозом, умеренного склероза стенок центральных вен и перивенулярного склероза (см. рис. 7). Границы фиброзных септ были размыты из-за большого количества тонких фиброзных ветвящихся септ.

На основании описанных изменений морфологом сделано заключение о наличии в биоптате печени хронического гепатита с признаками нарушения строения печени (тяжелый фиброз с тенденцией к формированию цирроза). Ступенчатые

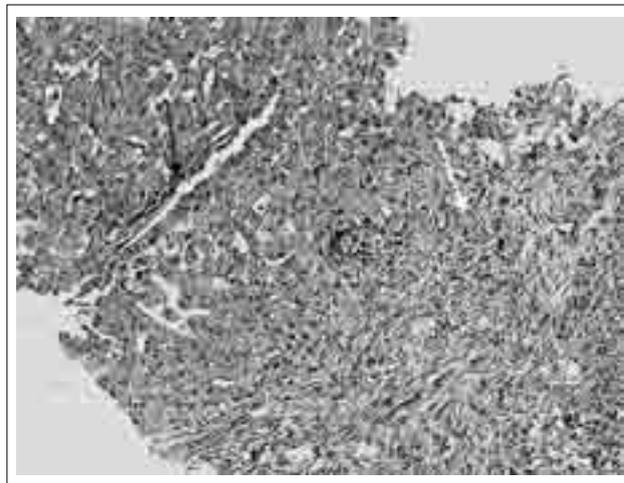


Рис. 7. Фибробласты и коллагеновые волокна образуют муаровые структуры (белая стрелка), в которых располагаются мелкие пролиферирующие желчные протоки без просветов, с умеренным полиморфизмом билиарного эпителия. Умеренный склероз стенок центральных вен и перивенулярный склероз (черная стрелка), окраска по Массону

некрозы, розетки гепатоцитов и примесь плазмоцитов в инфильтрате соответствовали морфологическим критериям аутоиммунного гепатита, а признаки холангиопатии расценены как возможные проявления первичного холестатического заболевания печени.

Итак, результаты гистологического исследования биопсийного материала подтверждают высказанное ранее предположение о сочетании аутоиммунного гепатита и первичного холестатического заболевания печени. В этом случае такой симптом, как артралгии, может выступить в качестве одного из проявлений аутоиммунного процесса, а синдром Шегрена — в качестве сопутствующего аутоиммунного заболевания. Однако этот диагноз не позволяет объяснить природу изменений поджелудочной железы, перипанкреатической клетчатки, сосудов брюшной полости, лимфатических узлов брюшной полости и переднего средостения, выявленных по данным различных методов визуализации. Поэтому очевидной становилась необходимость исключения у обследуемой больной IgG4-ассоциированного заболевания.

При исследовании параметров крови, уровень IgG4 в сыворотке превышал верхнюю границу нормы (1,35 г/л) более чем в 2 раза. При гистологическом исследовании биоптата печени были выявлены лимфомакрофагальная инфильтрация, фиброз с расположением коллагеновых волокон в виде муаровых структур и склероз вен, которые составляют триаду изменений, характерных для поражения печени в рамках IgG4-ассоциированного системного заболевания. С целью верификации диагноза выполнено иммуногистохимическое исследование с определе-

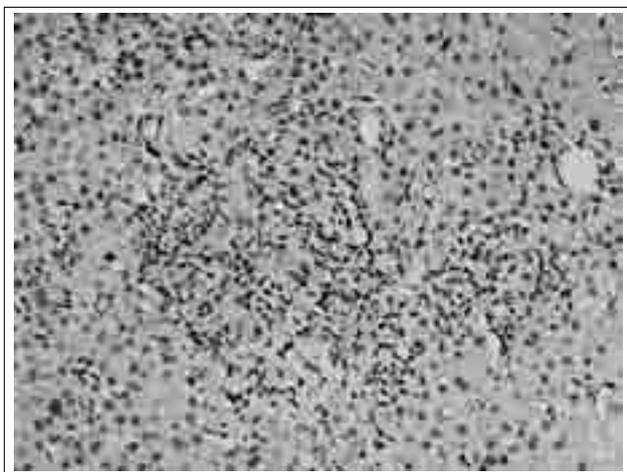


Рис. 8. Экспрессирующие IgG4 клетки в составе инфильтратов фиброзной стромы

нием количества IgG4-экспрессирующих клеток в биоптате.

По данным иммуногистохимического типирования с антителами к IgG4, положительно окрашенные клетки выявлялись в количестве от 0 до 10 в составе инфильтратов фиброзной стромы при большом увеличении в 10 полях зрения. Диагностически значимым считается количество экспрессирующих IgG4 клеток ≥ 10 в одном поле зрения при большом увеличении (рис. 8).

Таким образом, на основании клинико-анамнестических данных и результатов лабораторно-инструментальных тестов был установлен диагноз «IgG4-ассоциированное заболевание»: IgG4-ассоциированная холангиопатия, IgG4-ассоциированный аутоиммунный гепатит, аутоиммунный панкреатит, хронический сиалоаденит, интраабдоминальная лимфаденопатия; тромбоз воротной вены с распространением на верхнюю брыжеечную вену; подпеченочная портальная гипертензия — ВРВП II степени; спленомегалия.

Пациентке назначен преднизолон в дозе 40 мг/сут (из расчета 0,6 мг/кг массы тела) на срок 4 недели. На фоне его приема зафиксированы повышение уровня глюкозы крови до 10,4 ммоль/л натощак, эпизоды повышения артериального давления, максимально до 170/110 мм рт. ст. Поэтому доза препарата была снижена до 10 мг/сут и к терапии добавлен азатиоприн 100 мг/сут. В связи с выявленными при КТ органов брюшной полости признаками неокклюзирующего тромбоза воротной вены с распространением на верхнюю брыжеечную вену больной был назначен фраксипарин 0,4 мл подкожно.

Обсуждение

IgG4-ассоциированное системное заболевание характеризуется развитием иммуноопосредованного воспалительного процесса с выраженным фиброзом с муаровым расположением коллаге-

новых волокон, формированием плотных лимфо-плазмоцитарных инфильтратов с высоким содержанием экспрессирующих IgG4 плазматических клеток в пораженных органах и в большинстве случаев повышением уровня IgG4 в сыворотке крови. История открытия этого заболевания началась с описания аутоиммунного панкреатита в 1995 г. Позднее было установлено, что более чем у половины пациентов с аутоиммунным панкреатитом доминирующими являются экстрапанкреатические проявления. Существование единого механизма повреждения позволяет объяснить однотипный характер изменений в пораженных органах и объединить казалось бы несвязанные между собой заболевания в одно [1].

В настоящее время опубликовано лишь несколько эпидемиологических исследований, согласно результатам которых распространенность IgG4-ассоциированного системного заболевания составляет 100 случаев на 1 000 000 населения, а частота — 1 случай на 100 000 населения в год. Большинство авторов сходятся во мнении, что частота и распространенность этого заболевания остаются недооцененными [2]. Заболеваемость выше среди мужчин (соотношение мужчин и женщин достигает 8:1), пик заболеваемости приходится на возраст 50–70 лет [3].

В данном клиническом наблюдении в качестве первого симптома заболевания можно рассматривать артралгии, появившиеся в возрасте 20 лет. В исследовании M.T. Huggett и соавт. [4] такой симптом встречается у 3% пациентов с IgG4-ассоциированным системным заболеванием.

Впоследствии в соответствии с данными анамнеза обнаружены признаки поражения слюнных и слезных желез, которые наблюдаются у 13% больных. На основании результатов гистологического исследования был установлен диагноз синдрома Шегрена. Взгляды врачей и ученых на характер поражения слюнных и слезных желез в рамках IgG4-ассоциированного системного заболевания расходятся, большинство считают, что компонентом этого заболевания может выступать только болезнь Микулича. Тем не менее, описаны случаи IgG4-ассоциированного заболевания, протекающего с синдромом Шегрена [5]. Поэтому хронический сиалоаденит как проявление синдрома Шегрена был включен в диагноз IgG4-ассоциированного системного заболевания у наблюдавшейся больной.

Причинами для обращения пациентки к врачу в возрасте 64 лет послужили боль в животе умеренной интенсивности, желтуха, снижение массы тела, а также общая слабость. Важно отметить, что появление указанных симптомов не сопровождалось признаками внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Более того, согласно данным литературы, симптомы острого или хронического панкреа-

тита на момент дебюта IgG4-ассоциированного заболевания обнаруживаются лишь в небольшом проценте случаев, а спектр проявлений, описанных у больной, является типичным для пациентов с IgG4-ассоциированным системным заболеванием [1, 6].

Такие симптомы, впервые возникшие у пожилого человека, в сочетании с признаками механической желтухи, а иногда и сахарного диабета, требуют исключения злокачественной опухоли поджелудочной железы или желчных протоков. Обследование этой категории больных должно включать в себя не только различные методы лучевой диагностики, но и лабораторные тесты. В работе, выполненной М.С. Chang и соавт. [7], было показано, что исследование уровня онкомаркера СА 19–9 наряду с определением содержания IgG4 в сыворотке крови позволяет провести дифференциальный диагноз между аутоиммунным панкреатитом, особенно в случае очаговой формы заболевания, и раком поджелудочной железы. Диагностическая точность такой модели (при условии, что уровень IgG4 превышает 280 мг/дл, а онкомаркера СА 19–9 не превосходит 85 МЕ/мл) составляет 85,6%. У пациентки, представленной в рассмотренном клиническом наблюдении, уровень IgG4 составил 2,98 г/л (298 мг/дл), а онкомаркера СА 19–9 не превышал 25 МЕ/мл. Следовательно, рак поджелудочной железы у нее может быть с высокой степенью достоверности исключен.

В настоящее время существует большое число национальных критериев диагностики аутоиммунного панкреатита: американские (критерии клиники Мейо), японские, объединенные азиатские, немецкие (критерии M-ANNHEIM) [8]. Наиболее тщательно разработаны критерии HiSORT (клиника Мэйо) [9]. Система HiSORT включает следующие группы признаков: данные гистологического исследования (*Histology*), визуализации поджелудочной железы (*Imaging*), результаты серологических тестов (*Serology*), поражение других органов (*Other organ involvement*), а также ответ на терапию глюкокортикоидами (*Response to steroid treatment*). Обнаруженные при обследовании изменения дают следующие уровни вероятности диагноза аутоиммунного панкреатита:

- уровень А — подразумевает выявление типичных гистологических признаков заболевания;
- уровень В — учитывает типичные лабораторные и инструментальные данные;
- уровень С — основан на положительном ответе на терапию глюкокортикоидами [10].

У пациентки, по данным КТ органов брюшной полости, определялось увеличение головки поджелудочной железы, а в паренхиматозную и отсроченную фазы контрастирования в области головки и хвоста железы визуализировались

отдельные тонкие гиподенсные участки. При эндосонографии обнаружена неравномерность вирсунгова протока (ширина в области головки до 2,3 мм, а в области тела и хвоста 1–1,5 мм). Кроме того, были выявлены признаки поражения других органов и систем, подтвержденные результатами гистологического и иммуногистохимического исследований, — печени и желчных протоков, слюнных и слезных желез, а также увеличение лимфатических узлов брюшной полости и передненижнего отдела средостения, артралгии. Уровень IgG4 в сыворотке составлял 2,98 г/л и превышал верхнюю границу нормы более чем в 2 раза. Таким образом, диагноз аутоиммунного панкреатита в рамках IgG4-ассоциированного системного заболевания у пациентки соответствовал уровню вероятности В.

Для IgG4-ассоциированного холангита характерно формирование стриктур крупных желчных протоков. В зависимости от уровня поражения желчных протоков, по данным эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (или магнитно-резонансной холангиографии), различают следующие варианты IgG4-ассоциированного холангита [2]:

- тип 1 — изолированный стеноз дистального отдела общего печеночного протока;
- тип 2 — диффузные стенозы внепеченочных желчных протоков;
- тип 3 — стенозы дистального и проксимального (в области ворот печени) отделов общего печеночного протока;
- тип 4 — изолированный стеноз проксимального (в области ворот печени) отдела общего печеночного протока.

Результаты инструментальных исследований свидетельствуют об отсутствии у пациентки стриктур вне- и внутрипеченочных желчных протоков. Признаки холангиопатии были выявлены только при гистологическом исследовании печени, т. е. имело место поражение мелких внутрипеченочных желчных протоков. Такие данные требовали исключения первичного склерозирующего холангита, протекающего с поражением мелких внутрипеченочных желчных протоков.

В отличие от IgG4-ассоциированного холангита первичному склерозирующему холангиту присущи следующие особенности: начало заболевания в более молодом возрасте (25–45 лет), высокая частота ассоциации с воспалительными заболеваниями кишечника, иной характер поражения желчных протоков (чередование участков стенозирования с престенозическими расширениями), высокий риск развития холангиоцеллюлярной карциномы, отсутствие вовлечения других органов, нормальные сывороточные уровни IgG4 и неэффективность терапии с применением глюкокортикоидов. Учитывая возраст пациентки на момент появления первых признаков поражения

желчных протоков (64 года), вовлечение в патологический процесс других органов, высокий уровень IgG4 в сыворотке крови, а также результаты гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата печени, даже несмотря на отсутствие типичных проявлений IgG4-ассоциированного холангита, холангит с поражением мелких внутривнутрипеченочных желчных протоков в описываемом случае рассматривался как IgG4-ассоциированный [3].

В литературе представлены клинические наблюдения пациентов с IgG4-ассоциированным аутоиммунным гепатитом [11]. Особенность этого компонента IgG4-ассоциированного системного заболевания в отличие от аутоиммунного гепатита как самостоятельной нозологической формы заключается в выявлении экспрессирующих IgG4 клеток (≥ 10 в одном поле зрения при большом увеличении) в составе лимфоплазмочитарных инфильтратов при иммуногистохимическом исследовании ткани печени. Дополнительным критерием служит поражение других органов.

Гистологическое исследование печени в нашем наблюдении позволило обнаружить характерные для аутоиммунного гепатита изменения: розетки гепатоцитов, ступенчатые некрозы, примесь плазмочитов в инфильтрате. Количество баллов по шкале диагностики аутоиммунного гепатита, разработанной IAIGH, до проведения биопсии печени равнялось 7. После гистологического исследования биоптата количество баллов соответствовало 9, что не давало оснований говорить даже о предположительном диагнозе аутоиммунного гепатита.

Такие результаты можно объяснить наличием у пациентки признаков поражения желчных протоков как по показателям лабораторных тестов, так и по данным гистологического исследования.

Тем не менее, если обратиться к критериям диагностики аутоиммунного гепатита в рамках *overlap*-синдрома, то этот диагноз становится подтвержденным, поскольку положительными из возможных трех критериев являются два (повышение уровня гамма-глобулинов и/или IgG более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы и обнаружение типичных гистологических признаков аутоиммунного гепатита при биопсии печени). Следовательно, у пациентки, представленной в этом клиническом наблюдении, имеются признаки как IgG4-ассоциированного холангита, так и IgG4-ассоциированного аутоиммунного гепатита.

По результатам КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, у больной выявлены признаки неокклюзирующего тромбоза воротной вены с распространением на верхнюю брыжеечную вену. Согласно классификации M.A. Yerdel и соавт. [12], учитывающей локализацию и протяженность тромба, а также

выраженность сужения просвета сосуда, описанные изменения соответствуют I степени тромбоза. Принимая во внимание данные гистологического исследования печени, свидетельствующие в пользу тяжелого фиброза с тенденцией к формированию цирроза печени, в качестве причин образования тромба в воротной вене можно рассматривать наблюдающееся у пациентов с циррозом печени изменение соотношения факторов, препятствующих и способствующих тромбообразованию, в частности уменьшение содержания факторов II, V, VII, IX, X и XI наряду с увеличением концентрации фактора VIII и снижением уровней протеинов C и S [13].

Рекомендации по терапии IgG4-ассоциированного системного заболевания основаны на результатах ретроспективных исследований или небольших проспективных описательных исследований. Крупные рандомизированные контролируемые исследования, касающиеся тактики ведения таких больных, до настоящего времени не проведены. Установлено, что глюкокортикоиды служат первой линией терапии у пациентов с IgG4-ассоциированным системным заболеванием и их применение позволяет достичь ремиссии в 98% случаев. Согласно мнению экспертов из 17 специализированных клиник Японии, лечение первого эпизода заболевания следует проводить глюкокортикоидами из расчета 0,6 мг на 1 кг массы тела на протяжении 2–4 нед. В последующем доза должна быть снижена до 5 мг/сут в течение 3–6 мес. Терапию с применением глюкокортикоидов в дозе 2,5–5 мг/сут рекомендуется продолжить на период до 3 лет [14]. Другой подход подразумевает отмену препаратов после 3 мес приема [15, 16].

Несмотря на высокую эффективность глюкокортикоидов при IgG4-ассоциированном системном заболевании, рецидив возникает у 24% пациентов [1, 2]. К факторам риска развития рецидива относят: мужской пол, молодой возраст на момент начала заболевания, а также наличие у пациентов с выраженными изменениями пораженных органов по данным методов визуализации, низких сывороточных уровней IgG4. Кроме того, увеличивает риск применение небольших доз глюкокортикоидов для лечения первого эпизода болезни [17].

По материалам, представленным в литературе, использование комбинированной схемы терапии, включающей глюкокортикоиды и азатиоприн, не приводит к снижению риска возникновения рецидива заболевания. Однако эффективность этого подхода при его применении с целью индукции и поддержания ремиссии после рецидива болезни не отличалась от таковой при монотерапии [18].

Терапией выбора у пациентов с рефрактерной к лечению или рецидивирующей формой IgG4-ассоциированного системного заболевания выступают биологические агенты, прежде всего антитела

к CD20 антигену В-лимфоцитов, к которым относится ритуксимаб. Опубликованы клинические наблюдения пациентов с IgG4-ассоциированной холангиопатией и хроническим сиалоаденитом, у которых применение препарата ритуксимаб оказалось эффективным и позволило достичь ремиссии заболевания [18, 19].

Известно, что основным фактором, определяющим эффективность терапии, служит степень развития фиброза в пораженных органах: вероятность достижения устойчивого ответа на лечение уменьшается при увеличении выраженности фиброза [1].

Заключение

Одна из особенностей представленного клинического наблюдения состоит в том, что первые проявления IgG4-ассоциированного системного заболевания (артралгии) возникли у пациентки еще в молодом возрасте, а специфичные для этой болезни признаки поражения других органов появились лишь через несколько десятков лет. Другая особенность заключается в отсутствии у больной с подтвержденным диагнозом IgG4-ассоциированного системного заболевания типичных вариантов IgG4-ассоциированного холангита по данным магнитно-резонансной холангиографии. Признаки холангиопатии выявлены только при гистологическом исследовании печени, поэтому было сделано заключение о наличии холангита с поражением мелких желчных протоков.

Кроме того, согласно результатам гистологического исследования биоптата были обнару-

жены изменения, характерные для аутоиммунного гепатита. Сочетание этих гистологических и лабораторных критериев с данными иммуногистохимического исследования и признаками поражения других органов позволило установить диагноз аутоиммунного гепатита в рамках IgG4-ассоциированного системного заболевания.

В процессе обследования пациентки в круг дифференциального диагноза были включены болезнь Шегрена, аутоиммунный гепатит в сочетании с первичным билиарным циррозом, а также другие факторы, ведущие к развитию над-, под- и внутривенных форм портальной гипертензии, рак поджелудочной железы. Клинический диагноз IgG4-ассоциированного системного заболевания был сформулирован на основании анализа клинико-anamnestических данных, результатов лабораторно-инструментального обследования, а также гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата печени.

Таким образом, пациентке, представленной в клиническом наблюдении, был установлен **клинический диагноз**: IgG4-ассоциированное заболевание: IgG4-ассоциированная холангиопатия, IgG4-ассоциированный аутоиммунный гепатит, аутоиммунный панкреатит, хронический сиалоаденит, интраабдоминальная лимфаденопатия.

Осложнения: тромбоз воротной вены с распространением на верхнюю брыжеечную вену. Подпеченочная портальная гипертензия: ВРВП II ст., спленомегалия.

Морфологический диагноз: хронический гепатит. Тяжелый фиброз с тенденцией к формированию цирроза.

Список литературы

1. Stone J.H., Yoh Zen M.P. H., Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366:539-51.
2. Kleger A., Seufferlein T., Wagner M., Tannapfel A., Hoffmann T.K., Mayerle J. IgG4-related autoimmune diseases: Polymorphous presentation complicates diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112:128-35.
3. Hubers L.M., Maillette de Buy Wenniger L.J., Doorenspleet M.E., Klarenbeek P. L., Verheij J., Rauws E.A., van Gulik T.M., Oude Elferink R.P. J., van de Graaf S.F.J., de Vries N., Beuers U. IgG4-associated cholangitis: A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015; 48(2-3):198-206.
4. Huggett M.T., Culver E.L., Kumar M., Hurst J.M., Rodriguez-Justo M., Chapman M.H., Johnson G.J., Pereira S.P., Chapman R.W., Webster G.J., Barnes E. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. *Am J Gastroenterol* 2014; 109(10):1675-83.
5. Hermet M., André M., Kémény J.L., le Guenno G., Déchelotte P., Guettrot-Imbert G., Tridon A., Delèvaux I., Soubrier M., Aumaitre O. Is IgG4-related disease a cause of xerostomia? A cohort study of 60 patients. *Int J Rheumatol* 2012; 2012: Article ID 303506.
6. Hart P.A., Zen Y., Chari S.T. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2015; 148(3): DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.03.010>.
7. Chang M.C., Liang P. C., Jan S., Yang C.Y., Tien Y.W., Wei S.C., et al. Increase diagnostic accuracy in differentiating focal type autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer with combined serum IgG4 and CA19-9 levels. *Pancreatol* 2014; 14(5):366-72.
8. Schneider A., Lohr J.M. Autoimmune pancreatitis. *Internist (Berl)* 2009; 50(3):318-30.
9. Chari S.T. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORt criteria. *J Gastroenterol* 2007; 42 (Suppl 18):39-41.
10. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Лапина Т.Л., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Хлынов И.Б., Алексеенко С.А., Алексеева О.П., Чукунова М.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2014; 24(4):70-97.
10. Ivashkin V.T., Maev I.V., Okhlobystin A.V., Kucheryavy Yu.A., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Lapina T.L., Osipenko M.F., Simanenkova V.I., Khlynov I.B., Alekseyenko S.A., Alekseyeva O.P., Chikunova M.V. Diagnostics and treatment of chronic pancreatitis: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2014; 24 (4): 70-97.
11. Umemura T., Zen Y., Hamano H., Ichijo T., Kawa S., Nakanuma Y., Kiyosawa K. IgG4 associated autoimmune

- hepatitis: a differential diagnosis for classical autoimmune hepatitis. *Gut* 2007; 56(10):1471-2.
12. *Yerdel M.A., Gunson B., Mirza D., Karayalçin K., Olliff S., Buckels J., Mayer D., McMaster P., Pirenne J.* Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation* 2000; 69(9):1873-81.
 13. *Mannucci P. M., Tripodi A.* Liver disease, coagulopathies and transfusion therapy. *Blood Transfus* 2013; 11(1):32-6.
 14. *Kamisawa T., Okazaki K., Kawa S., Shimosegawa T., Tanaka M.* Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis. III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol* 2010; 45:471-7.
 15. *Ghazale A., Chari S.T., Zhang L., Smyrk T.C., Takahashi N., Levy M.J., Topazian M.D., Clain J.E., Pearson R.K., Petersen B.T., Vege S.S., Lindor K., Farnell M.B.* Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134:706-15.
 16. *Kamisawa T., Shimosegawa T., Okazaki K., Nishino T., Watanabe H., Kanno A., Okumura F., Nishikawa T., Kobayashi K., Ichiya T., Takatori H., Yamakita K., Kubota K., Hamano H., Okamura K., Hirano K., Ito T., Ko S.B., Omata M.* Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58:1504-7.
 17. *Yamamoto M., Nojima M., Takahashi H., Yokoyama Y., Ishigami K., Yajima H., Shimizu Y., Tabeya T., Matsui M., Suzuki C., Naishiro Y., Takano K., Himi T., Imai K., Shinomura Y.* Identification of relapse predictors in IgG4-related disease using multivariate analysis of clinical data at the first visit and initial treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 54:45-9.
 18. *Hart P. A., Topazian M.D., Witzig T.E., Clain J.E., Gleeson F.C., Klebig R.R., Levy M.J., Pearson R.K., Petersen B.T., Smyrk T.C., Sugumar A., Takahashi N., Vege S.S., Chari S.T.* Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic's experience. *Gut* 2013; 62:1607-15.
 19. *Khosroshahi A., Carruthers M.N., Deshpande V., Unizony S., Bloch D.B., Stone J.H.* Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91:57-66.