

О.Б. Яременко, д.м.н., професор, Л.Б. Петелицька, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

IgG4-залежне захворювання — нова нозологічна одиниця в ревматології

IgG4-залежне захворювання — це імунізопальна патологія, що характеризується наявністю дифузної або вогнищевої запальної інфільтрації уражених органів і тканин плазматичними клітинами з експресією Ig класу G4 і подальшим розвитком фіброзу відповідних органів, що у 60-70% випадків супроводжується підвищенням вмісту IgG4 в сироватці крові.

До недавнього часу ця нозологія була відома медичній науці під різними назвами (IgG4-залежне системне захворювання, IgG4-залежне аутоімунне захворювання, мультифокальний фіброзсклероз, IgG4-позитивний мультиорганний лімфопроліферативний синдром, системний IgG4-залежний плазматичний синдром). І лише 2012 року на консенсусній конференції (Umetani H. et al., 2012) було прийнято термін «IgG4-залежне захворювання». Номенклатура даної патології продовжує розвиватися, і майбутні відкриття в етіології та патофізіології цього захворювання можуть призвести до зміни термінології.

Уперше IgG4-залежне захворювання було описано Sarles et al. в 1961 р. як ураження підшлункової залози з гіпергаммаглобулінемією. В 90-х роках запропоновано концепцію «аутоімунного панкреатиту», а в 2001 р. Hamano et al. виявили збільшення сироваткового рівня IgG4 у хворих на аутоімунний панкреатит (АІП), що призвело до використання IgG4 як діагностичного маркера даного захворювання. Згодом Kamisawa et al. описали екстрапанкреатичні прояви у хворих на АІП, що підтверджувало системний характер захворювання.

Загалом IgG4-залежна хвороба є мультидисциплінарною проблемою, оскільки може дебютувати проявами псевдопухлинного чи інфільтративно-склерозивного ураження практично будь-якого органу. Однак по суті (за патогенезом, патогістологічними особливостями та змістом лікування) воно є системним ревматичним захворюванням, потребує диференційної діагностики з рядом ревматичних хвороб (гранулематоз Вегенера, синдром Чарджа-Стросса, хвороба і синдром Шегрена, системний червоний вовчак та ін.), і таких пацієнтів слід спостерігати ревматологу або, щонайменше, за його участі.

Епідеміологія

Епідеміологія цієї патології недостатньо вивчена, проте за даними популяційних досліджень 38-62% хворих — представники чоловічої статі у віці понад 50 років. Національне дослідження АІП в Японії вказує на співвідношення чоловіків і жінок приблизно 2,8:1. Переважання чоловіків серед хворих на IgG4-залежне захворювання має важливе значення для проведення диференційної діагностики з хворобою/синдромом Шегрена (СШ) та первинним біліарним цирозом, де помітне переважання жінок. На IgG4-залежний аортит і запальну аневризму аорти хворіють переважно чоловіки віком 65-75 років. Про невелику поширеність і, відповідно, недостатню вивченість патогенезу, неналежно обґрунтовані лікувальні рекомендації свідчить включення IgG4-залежного захворювання до європейського переліку

орфанних хвороб (хвороб-«сиріт») — захворювань, які зустрічаються не частіше 1 випадка на 2000 населення (номер у списку — ORPHA284264).

Етіологія

Етіопатогенез IgG4-залежного захворювання на теперішній час невідомий. Розглядаються як аутоімунна, так і алергічна теорії. Серед генетичних факторів, які асоціюються з розвитком даної патології, вказують на серотипи HLA DRB1*0405 і DQB1*0401. Існує гіпотеза про молекулярну мімікрію між *Helicobacter pylori* та клітинами ацинусів підшлункової залози (між плазмінотензгінгивальним білком *H. pylori* та убіквітинпротеїназою E3 ацинарних клітин). Аутоімунні реакції та інфекційні агенти є потенційними тригерами IgG4-залежного захворювання.

Патогенез і патоморфологія

Хоча у хворих на IgG4-залежне захворювання рівень IgG4 в сироватці крові може у 50 разів перевищувати верхню межу норми, його роль у патогенезі залишається неясною. IgG4 — це найменш численний субклас IgG, який становить лише 5% від загального IgG в сироватці крові здорових дорослих (норми його сироваткового рівня коливаються від 0,05 до 1,4 г/л). IgG4, на відміну від інших класів IgG, не активує комплемент і відіграє обмежену роль в імунній стимуляції. Синтез IgG4, як і IgE, регулюється Т-хелперами 2 типу. Т2-хелперасоційовані цитокіни, такі як інтерлейкін-4 (ІЛ-4) та ІЛ-13, стимулюють синтез IgG4, а ІЛ-10, -12, -21 порушують баланс між IgG4 та IgE в бік зростання IgG4. Цей висновок узгоджується з теорією про те, що синтез IgG4 *in vivo* індукується переважно в умовах Т2-хелперної домінуючої імунної реакції, що характеризується активацією регуляторних Т-лімфоцитів, які синтезують ІЛ-10. Вибіркову індукцію синтезу IgG4 називають модифікованою Т2-хелперною відповіддю.

Гіпотезу про аутоімунну ланку в патогенезі IgG4-залежного захворювання підтверджує гіпергаммаглобулінемія та

наявність асоційованих аутоантитіл, наприклад, таких як антитіла до лактоферину, карбоангідази II при аутоімунному панкреатиті, антинуклеарні антитіла при запальній IgG4-залежній аневризмі аорти. Хоча механізм, за допомогою якого В-клітини регулюють підвищення рівня Ig класу G4, досконально не визначений, недавні патогістологічні дослідження ураженої тканини показали, що CD4⁺ Т-хелпери 2 типу і регуляторні Т-клітини відіграють важливу роль у надлишковій продукції IgG4 і розвитку фіброзу тканин.

На користь алергічної теорії патогенезу IgG4-залежного захворювання говорить зв'язок із Т2-хелпердомінуючими реакціями, про що свідчить посилення експресії мРНК Т2-хелперних цитокінів, таких як ІЛ-4, -5, -13, у хворих на IgG4-залежне захворювання. Т2-хелперні цитокіни сприяють сполучнотканинній проліферації, впливаючи на макрофаги та мезенхімальні клітини. При IgG4-залежному захворюванні спостерігається інфільтрація органів регуляторними Т-клітинами та CD4⁺, CD25⁺ Т-лімфоцитами, також спостерігається підвищена експресія запальних цитокінів — ІЛ-10 та трансформуючого фактора росту бета (ТФР-β). У свою чергу, ІЛ-10 стимулює В-клітинну продукцію IgG4, а ТФР-β стимулює фіброз. Масивна інфільтрація запальними клітинами ураженого органу призводить до його пухлиноподібного збільшення та розвитку органної дисфункції. Ушкодження епітелію може бути результатом запалення тканини та відкладання імунних комплексів.

На міжнародному симпозиумі з проблем IgG4-залежного захворювання в м. Бостоні (США) 2011 року було прийнято рекомендації з патогістологічної діагностики (Deshpande V. et al., 2012). Характерними патогістологічними особливостями IgG4-залежного захворювання визнано класичну морфологічну триаду (лімфоплазматична інфільтрація, фіброз з розташуванням фібробластів від центру до периферії радіальними пучками, флебіт з облітерацією просвіту судини) та додаткові прояви (флебіт без облітерації



О.Б. Яременко

просвіту судини та еозинофільну інфільтрацію). Наявність нейтрофільної інфільтрації тканин, гранульоми, нейтрофільних мікроабсцесів і васкуліту з елементами некрозу виключає діагноз IgG4-залежного захворювання.

Класифікація

Загальноприйнятої класифікації IgG4-залежного захворювання немає. Ця патологія включає такі нозологічні одиниці, як АІП, хвороба Мікуліча (ХМ), тиреоїдит Ріделя (ТР), псевдопухлина орбіти, мультифокальний фіброзсклероз, запальна аневризма черевної аорти, хронічний склерозуючий аортит, простатит та ін. Перелік цих захворювань кожного року переглядається та доповнюється.

Клінічна картина

IgG4-залежне захворювання може вражати практично будь-який орган, і його симптоми залежать від залучення конкретного органу-мішені, часто у формі об'ємного утворення. Найчастіше до патологічного процесу залучаються підшлункова залоза, гепатобіліарний тракт, слинні залози, орбіта, лімфатичні вузли, заочеревинний простір, аорта, середостіння та щитоподібна залоза. Зазвичай захворювання має підгострий перебіг, і у більшості хворих відсутні конституційні симптоми. Іноді спостерігається безсимптомний перебіг з випадковим виявленням збільшення органу за даними інструментального обстеження. До 40% хворих з IgG4-залежним захворюванням мають алергічні прояви, такі як атопія, екзема, бронхіальна астма, хронічний синусит і еозинофілія. Важливою ознакою цього захворювання є позитивна клінічна відповідь на терапію ех *juvantibus* глюкокортикоїдами (ГК).

Підшлункова залоза

Підшлункова залоза є органом, що найчастіше вражається у хворих на IgG4-залежне захворювання. За даними літератури АІП поділяється на типи 1 та 2. АІП 1 типу становить лише 2-6% усіх випадків цієї хвороби, і саме він розглядається як панкреатичний прояв

Таблиця 1. Диференційна діагностика АІП 1 та 2 типів (Okazaki K. et al., 2011)

Ознаки	АІП 1 типу (IgG4-залежне захворювання)	АІП 2 типу
Розповсюдженість	Азія > Європа, США	Європа > США > Азія
Вік дебюту	середній і старший	молодий
Стать	чоловіки > жінки	чоловіки = жінки
Больовий синдром	рідко	часто по типу гострого панкреатиту
Жовтяниця	часто	часто
Візуалізація підшлункової залози	дифузне збільшення підшлункової залози, наявність об'ємного утворення	дифузне збільшення підшлункової залози, наявність об'ємного утворення
Рівень сироваткового IgG	підвищений	нормальний
Рівень сироваткового IgG4	підвищений	нормальний
Асоційоване ураження інших органів	часто	ніколи
Виразковий коліт	рідко	часто
Відповідь на ГК	позитивна	позитивна
Рецидив	часто	рідко

Таблиця 2. Диференційний діагноз IgG4-залежного захворювання з СШ (за Moriyama M. et al., 2013)

Ознаки	Синдром Шегрена	IgG4-залежне захворювання
Пік маніфестації	40-50 років	60 років
Стать	чоловіки < жінки	чоловіки < жінки
Порушення секреції	помірне або виражене	відсутнє або незначне
Збільшення залоз	періодичне	стійке
Сіалографія	малюнок «дерева»	дефект паренхіми, без залучення проток
Інфільтрація IgG4 ⁺ плазматичними клітинами	-	+
Сироватковий IgG	часто підвищений	високий
Сироватковий IgG4	нормальний	високий
Комплемент сироватки крові	нормальний	часто низький
Анти SS-A/SS-B антитіла	високий рівень	рідко
Антинуклеарні антитіла	часто	рідко

IgG4-залежного захворювання. Характерними особливостями АІП I типу є такі прояви: наявність невираженого більшого синдрому, як правило, без гострих нападів панкреатиту, випадкове виникнення механічної жовтяниці, збільшення рівня сироваткових гамма-глобулінів, IgG i/або IgG4, наявність аутоантитіл, дифузне чи вогнищево збільшення підшлункової залози або наявність перипанкреатичного капсулоподібного обідка за даними КТ та МРТ, нерегулярне звуження протоку підшлункової залози (панкреатит з елементами склерозу за даними ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії), гістологічна картина – інфільтрація лімфоцитами та IgG4-позитивними плазматичними клітинами, фіброз і флебіт з облітерацією просвіту судин; наявність у третини хворих екстрапанкреатичних проявів (склерозуючий холангіт, склерозуючий холецистит, склерозуючий сіалоаденіт, інтерстиційний нефрит, хронічний тиреоїдит та ін.), відповідь на терапію ГК. Як правило, АІП I типу зустрічається у чоловіків середнього та старшого віку. Диференційна діагностика АІП I та 2 типів наведена в таблиці 1.

Зважаючи на вік хворих, переважання чоловіків, наявність безболісної жовтяниці та об'ємне утворення підшлункової залози, важливо диференціювати АІП I типу з раком підшлункової залози. У ретроспективному дослідженні Інституту Джона Хопкінса було відзначено, що у 2,5% хворих, які перенесли панкреатодуоденектомію у зв'язку з раком підшлункової залози, гістологічно було діагностовано АІП I типу.

Щитоподібна залоза

З 2010 р. ТР відносять до проявів IgG4-залежного захворювання. На відміну від інших клінічних маніфестацій даного захворювання ТР зустрічається переважно у жінок. Характерними клінічними проявами ТР є наявність симптомів компресії (задишка, дисфагія, осиплість голосу, афонія) та можливого ураження інших органів (медіастинальний фіброз, ретроперитонеальний фіброз, холангіт, панкреатит тощо). Часто до патологічного процесу залучаються також парацистоподібні залози з розвитком симптомів гіпопаратиреозу. За даними відкритої біопсії у хворих на ТР виявляють дифузний або вогнищевий фіброз щитоподібної залози, який зазвичай виходить за межі капсули, руйнування фолікулярної архітектури, флебіт з облітерацією просвіту судин, змішану інфільтрацію лімфоцитами, еозинофілами і IgG4-позитивними плазматичними клітинами. Серед лабораторних ознак необхідно відмітити підвищення рівня IgG4 в сироватці крові та наявність у 2/3 хворих антитиреоїдних АТ.

ТР потрібно диференціювати клінічно та гістологічно від злоякісних новоутворень, особливо анапластичного раку, лімфоми і саркоми щитоподібної залози.

Слинні та слізні залози

Хвороба Мікуліча (ХМ) відома людству ще з 1892 р., проте лише 2004 р.

японський вчений М. Yamamoto описав зв'язок даного захворювання з підвищеним рівнем сироваткового IgG4. Характерною клінічною ознакою ХМ є безболісне дифузне симетричне або асиметричне збільшення слізних і слинних залоз з нормальною або незначно порушеною секрецією. Японським товариством з вивчення СШ в 2008 р. було запропоновано такі діагностичні критерії ХМ (Masaki Y. et al., 2010):

- симетричний набряк принаймні двох пар слізної, привушної або підщелепної залоз протягом не менше 3 міс,
- і
- підвищений сироватковий рівень IgG4 (>135 мг/дл), або
- наявність гістопатологічних ознак, включаючи лімфоцитарну і IgG4⁺ плазматичну інфільтрацію (співвідношення IgG4⁺/IgG⁺ плазматичних клітин >50%) з типовим фіброзом тканини.

Для ревматолога важливим є проведення диференційної діагностики між ХМ та СШ. ХМ має ряд відмінностей від класичного СШ, що полягають у наступному: 1) різниці гендерного розподілу (ХМ виникає з однаковою частотою як у чоловіків, так і у жінок, тоді як СШ – в основному у жінок); 2) стійкому збільшенню слізних і слинних залоз; 3) нормальній секреції або незначному порушенню секреції залоз; 4) позитивній відповіді на лікування ГК; 5) гіпергаммаглобулінемії за рахунок IgG4, підвищенні IgE і низькій частоті виявлення антинуклеарних, анти-SS-A і SS-B антитіл та ревматоїдного фактора в сироватці крові; 6) частотою поєднання з розвитком АІП I типу; 7) формуванні декількох гермінативних центрів у залозистій тканині (гермінативний центр – зона лімфоїдної тканини, в якій відбувається антигенна активація, проліферація та диференціація зрілих В-клітин). СШ характеризується перидуктальною лімфоцитарною інфільтрацією з атрофією або значним руйнуванням ацинусів (малюнок «дерева» за даними сіалографії), а при ХМ виявляється позаперидуктальна лімфоцитарна інфільтрація з гіперпластичними гермінативними центрами, помірне руйнування ацинусів без ураження протоку (табл. 2). У хворих на СШ, на відміну від ХМ, ніколи не виникає ізольоване ураження піднижньощелепної слинної залози.

Для вирішення практичних завдань диференційної діагностики ХМ, як прояву IgG4-залежного захворювання, та СШ за клініко-лабораторними даними (без застосування біопсії) лікарю-ревматологу може бути корисною інформація про порівняльну частоту основних клінічних ознак і лабораторних відхилень, отримана у 64 хворих з IgG4-залежним захворюванням, включаючи ХМ, та 31 хворого з СШ (табл. 3).

Крім СШ, диференційний діагноз ХМ проводять з саркоїдозом, хворобою Каслмана (масивна гіперплазія лімфатичних вузлів середостіння та/або іншої локалізації), гранулематозом Вегенера, лімфомами, раком та ін.

Ознаки	Синдром Шегрена, %	IgG4-залежне захворювання, %	p
Синдром сухого ока	93,5	32,8	<0,001
Сухість у роті	87,1	37,5	<0,001
Артралгії	48,4	15,6	0,001
Алергічний риніт	6,5	40,6	0,001
Інтерстиційна пневмонія	32,3	9,4	<0,01
Інтерстиційний нефрит	6,5	17,2	н.д.
Аутоімунний панкреатит	0	17,2	<0,05
Сироватковий IgG (мг/дл)	2473	2960	<0,05
Сироватковий IgG4 (мг/дл)	24	698	<0,001
Сироватковий IgA (мг/дл)	390	195	<0,001
Сироватковий IgE (МО/мл)	15,3	307	0,005
Зниження СН50	48,4	57,8	н.д.
Анти SS-A/SS-B антитіла	100	1,6/0	<0,001
Антинуклеарні антитіла	90,3	23,4	<0,01
Ревматоїдний фактор	87,1	26,6	<0,01

Орбіти

М'які тканини орбіти, як правило, залучаються до патологічного процесу і можуть бути першим проявом IgG4-залежного захворювання. В типових випадках з'являється односторонній або двосторонній безболісний набряк повік та екзофтальм без впливу на гостроту зору або симптоми сухості. При ураженні м'язів очного яблука можливе виникнення порушення їх функції, а при компресії очного нерва – зорові розлади (рис. 1). На відміну від гранулематозу Вегенера, руйнування прилеглої кістки не є характерною ознакою IgG4-залежного захворювання. Гістологічно при ураженні орбіт спостерігаються класичні прояви IgG4-залежного захворювання, але зрідка виникає фіброз з розташуванням фіброblastів від центру до периферії радіальними пучками.

Легені

Ураження дихальної системи виникає у 14-50% хворих на IgG4-залежне захворювання і може бути ізольованим проявом або поєднуватися з залученням інших органів. У половини хворих ураження легень має симптоматичний перебіг (кашель, задишка, біль у грудній клітці). Захворювання супроводжується підвищенням рівня IgG4 в сироватці крові, виникненням вогнищ, які добре виявляються МРТ з контрастуванням чи позитрон-емісійною томографією (ПЕТ), і позитивною реакцією на терапію ГК. Спектр клінічних проявів включає псевдопухлину, інтерстиційну пневмонію, медіастинальну лімфаденопатію, медіастинальний фіброз, стеноз дихальних шляхів та плеврит. Усі клінічні прояви IgG4-залежного захворювання неспецифічні, що створює значні труднощі в проведенні диференційного діагнозу з ідіопатичною інтерстиційною пневмонією, інтерстиційним фіброзом, саркоїдозом, раком легень та системними захворюваннями сполучної тканини. В уражених тканинах виявляють характерну лімфоцитарну інфільтрацію з IgG4-позитивними плазматичними клітинами. У легенях частіше, ніж в інших органах, зустрічається облітеруючий артеріїт.

Ретроперитонеальний фіброз та ураження великих судин

Ретроперитонеальний фіброз (РПФ) – хронічне запальне захворювання з вираженим фіброзом тканин заочеревинного простору. РПФ здебільшого виникає у чоловіків середнього віку та асоціюється з палінням. Клінічно у хворих з двобічним масивним розростанням щільної волокнистої сполучної тканини в ретроперитонеальній клітковині виникає двостороння обструкція сечоводів з розвитком більшого синдрому і анурії. За даними літератури, у деяких хворих з РПФ діагностовано підвищений рівень IgG4, а патогістологічні зміни аналогічні змінам при АІП I типу. На ранніх стадіях у хворих з РПФ переважає запальна інфільтрація лімфоцитами, а в більш пізньому періоді – фіброз.

IgG4-залежний аортит зазвичай має безсимптомний перебіг і може дебютувати розривом аневризми аорти. У 40% хворих із запальною аневризмою черевної аорти виявляються підвищення IgG4 в сироватці крові, інфільтрація IgG4-позитивними плазматичними клітинами, облітеруючий флебіт і позитивна відповідь на ГК-терапію. Характерною ознакою IgG4-залежного аортиту, за даними контрастної КТ, є кругове потовщення артеріальної стінки, що зумовлено запаленням та склерозом адвентиції. Рідше зустрічається наявність бляшкоподібних змін та периваскулярних уражень. У хворих на IgG4-залежне захворювання можливе ураження грудного та черевного відділів аорти, а також її головних гілок.

Лімфатичні вузли

Лімфаденопатія спостерігається у 80% хворих з АІП і є загальним симптомом IgG4-залежного захворювання. Як правило, до патологічного процесу залучаються кілька груп лімфатичних вузлів (найбільш часто – лімфатичні вузли середостіння, внутрішньочеревні і пахові). У хворих з генералізованою лімфаденопатією необхідно виключити лімфому, саркоїдоз, хворобу Каслмана або метастатичне ураження. Лімфатичні вузли, як правило, невеликі, безболісні, конституційні симптоми (лихоманка і втрата ваги) відсутні, а рівень лактатдегідрогенази нормальний або мінімально підвищений.

Для IgG4-залежної лімфаденопатії характерні такі гістологічні зміни: багатоцентрове ураження, подібне до хвороби Каслмана, реактивна фолікулярна гіперплазія, інтерфолікулярний плазматитоз і імунобластозитоз, прогресивне перетворення гермінативного центру та запальна псевдопухлина. Сироваткові рівні IgG4, IgE та еозинофіли в периферичній крові підвищені у 87, 92 і 53% хворих з гістологічними критеріями IgG4-залежної лімфаденопатії.

Нирки

Найбільш поширеним ураженням нирок при IgG4-АЗ є тубулоінтерстиційний

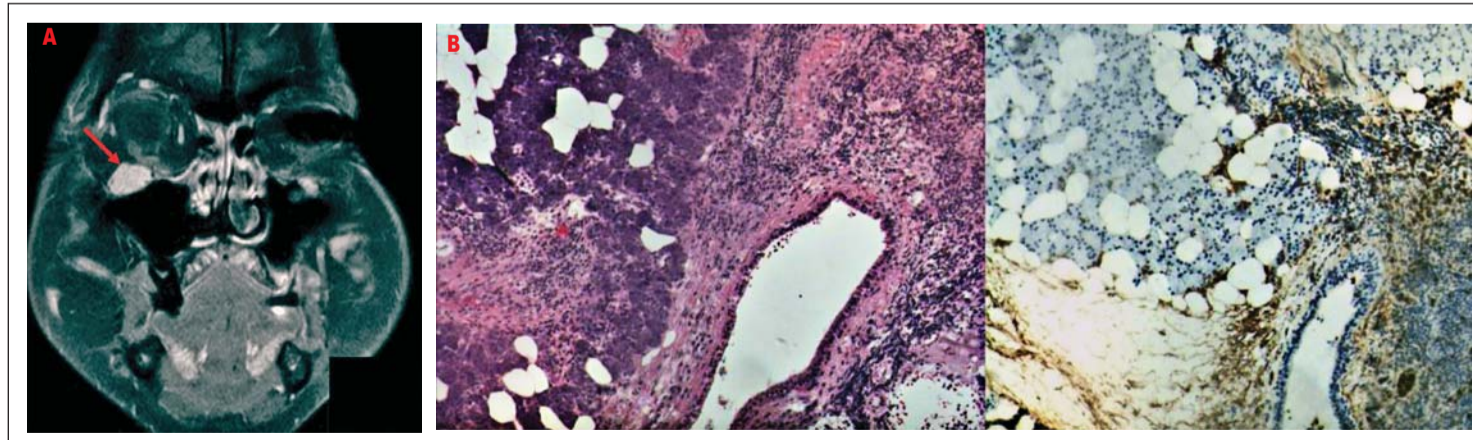


Рис. 1. Ураження орбіт, очного нерва та слинних залоз при IgG4-залежному захворюванні (Pieringer H. et al., 2014)

А – контрастне Т1-зв'язане МРТ-зображення голови з масивним ущільненням інфраорбітального нерва (червона стрілка). В – патогістологічне дослідження біоптату слинної залози з ознаками вираженої лімфоцитарної інфільтрації і фіброзу (ліворуч) та щільної інфільтрації IgG4-продукуючими плазматичними клітинами (праворуч).

Продовження на стор. 58.

О.Б. Яременко, д.м.н., професор, Л.Б. Петелицька,
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

IgG4-залежне захворювання — нова нозологічна одиниця в ревматології

Продовження. Початок на стор. 56.

нефрит. Значна кількість IgG4-позитивних клітин, специфічний фіброз, підвищений рівень IgG4 (часто, але не завжди) та відповідь на лікування ГК — характерні риси даного захворювання. Відмінними рисами тубулоінтерстиційного нефриту у хворих на IgG4-залежне захворювання є наявність екстрауренальних проявів (сіалоаденіт, панкреатит, ліфаденопатія) та висока частота гіпокомplementемії. Іншим нефрологічним проявом IgG4-АЗ є мембранозний гломерулонефрит.

Kawano M. et al. (2011) запропонували такі діагностичні критерії для IgG4-залежних захворювань нирок:

1. Ураження нирок, що проявляється змінами сечі або маркера(-ів) зниження функції нирок або підвищенням рівня IgG, гіпокомplementемією або підвищенням рівня IgE у сироватці крові.

2. Аномальні рентгенологічні зміни в нирках (за даними контрастної КТ): округлі ураження низької щільності в кортикальному шарі нирок, дифузне збільшення нирок, гіповаскулярні солітарні маси в нирках, гіпертрофічне ураження стінки ниркової миски.

3. Підвищений рівень IgG4 сироватки (>135 мг/дл).

4. При гістологічному дослідженні в нирках: щільні лімфоцитарні інфільтрації з IgG4-позитивних плазматичних клітин >10 в полі зору та/або співвідношення IgG4⁺/IgG⁺ клітин >40%, характерний фіброз, оточений лімфоцитами та/або плазматичними клітинами.

5. При гістологічному дослідженні екстрауренальних уражень: щільні лімфоцитарні інфільтрації з IgG4-позитивних плазматичних клітин >10 в полі зору та/або співвідношення IgG4⁺/IgG⁺ клітин >40%.

Інші прояви

Залучення нервової системи — дуже рідкісне явище, найчастіше уражається гіпофіз (гіпопітуїтаризм, нецукровий діабет та локальне об'ємне утворення) і периферичні нерви. Особливістю ураження периферичної нервової системи є відсутність неврологічної симптоматики, що пояснюється інфільтрацією епіневрію при цілісності нервового пучка (периневральне захворювання). У хворих на IgG4-залежне захворювання можливий розвиток кісткових деструктивних змін у придаткових пазухах носа і порожнинах вуха, а також ураження шкіри еритематозними бляшками або підшкірними вузликами, які мають тенденцію до локалізації на обличчя або голові і супроводжуються виникненням свербіжів (шкірна псевдолімфома). IgG4-асоційований мастит може проявлятися у вигляді одного або декількох безболісних утворень в одній або обох молочних залозах, з або без ознак системного процесу. У чоловіків IgG4-залежне захворювання може бути причиною простатиту, орхіту, а також паратестикулярної псевдопухлини. Ще однією ознакою даного захворювання є ураження перикарда, яке проявляється симптомами констриктивного перикардиту.

Лабораторні дані

Зміни маркерів запального процесу, таких як ШОЕ і С-реактивний білок, не є характерними для даного захворювання і не корелюють з його активністю. Антинуклеарні антитіла, а також антитіла до SS-A та SS-B негативні в більшості

хворих на IgG4-залежне захворювання, але часто виявляють низькі рівні комплементу (C3 і C4) і поліклональну гіпергаммаглобулінемію. Підвищені сироваткові рівні IgE присутні щонайменше в одній третині хворих. Рівень IgG4 підвищений у значній частині хворих з даною патологією, проте у близько 30% пацієнтів він може залишатися в межах норми. Слід підкреслити, що IgG4 не може використовуватися як єдиний критерій для діагностики IgG4-залежного захворювання, оскільки підвищений рівень IgG4 виявляється у 5% здорових людей, 10% хворих на злоякісні пухлини панкреатобіліарної системи та у незначній частині пацієнтів з іншими захворюваннями (системні васкуліти, цироз, бронхоектатична хвороба тощо). За узагальненими даними, чутливість IgG4 для виявлення хворих на IgG4-залежне захворювання становить 68-95%, а специфічність — 80-99%. За даними моноцентрового дослідження Wallace Z. et al. (2014), новим перспективним біомаркером для діагностики IgG4-залежного захворювання є визначення рівня циркулюючих плазмобластів у крові (збільшення рівня циркулюючих плазмобластів виявляється навіть у хворих з нормальним рівнем IgG4, а їх рівень корелює з активністю захворювання).

Інструментальне дослідження

Основним методом інструментального обстеження хворих на IgG4-залежне захворювання є КТ та МРТ, які можуть використовуватися для оцінки розповсюдження процесу та контролю за перебігом захворювання, проте часто не дають змоги відрізнити IgG4-залежне захворювання від злоякісних новоутворень. Для виявлення патології шлунково-кишкового тракту використовують ендоскопічні методи, включаючи ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію. Спірним залишається питання використання ПЕТ для діагностики даного захворювання, хоча здатність цього методу візуалізувати вогнища з активним метаболізмом може бути корисною для диференційної діагностики фіброзно-рубцевих і запальних змін різної локалізації.

Діагностика

Для діагностики IgG4-залежного захворювання використовують діагностичні критерії, які базуються на клінічних, імунологічних та гістопатологічних особливостях, або орган-специфічні критерії для окремих проявів IgG4-залежного захворювання (АІП, ХМ, IgG4-залежне захворювання нирок тощо) (Umehara H. et al., 2012):

1. Клінічні — дифузний або вогнищевий набряк чи пухлиноподібне утворення в одному або більше органах;

2. Лабораторний — підвищений рівень IgG4 >135 мг/дл (1,35 г/л);

3. Гістологічні:

А. Лімфоцитарна і плазматична інфільтрація з типовим фіброзом тканини,

В. Інфільтрація IgG4⁺ плазматичними клітинами: співвідношення IgG4⁺ клітин/IgG⁺ клітин >40% або >10 IgG4⁺ плазматичних клітин у полі зору.

За наявності всіх трьох критеріїв діагноз IgG4-залежного захворювання вважається визначеним. Діагноз є вірогідним, якщо у хворого присутні 1 та 3 критерії, але рівень IgG4 в сироватці крові <135 мг/дл. Відсутність або діагностична невизначеність гістологічних даних за наявності критеріїв 1 та 2 свідчить про

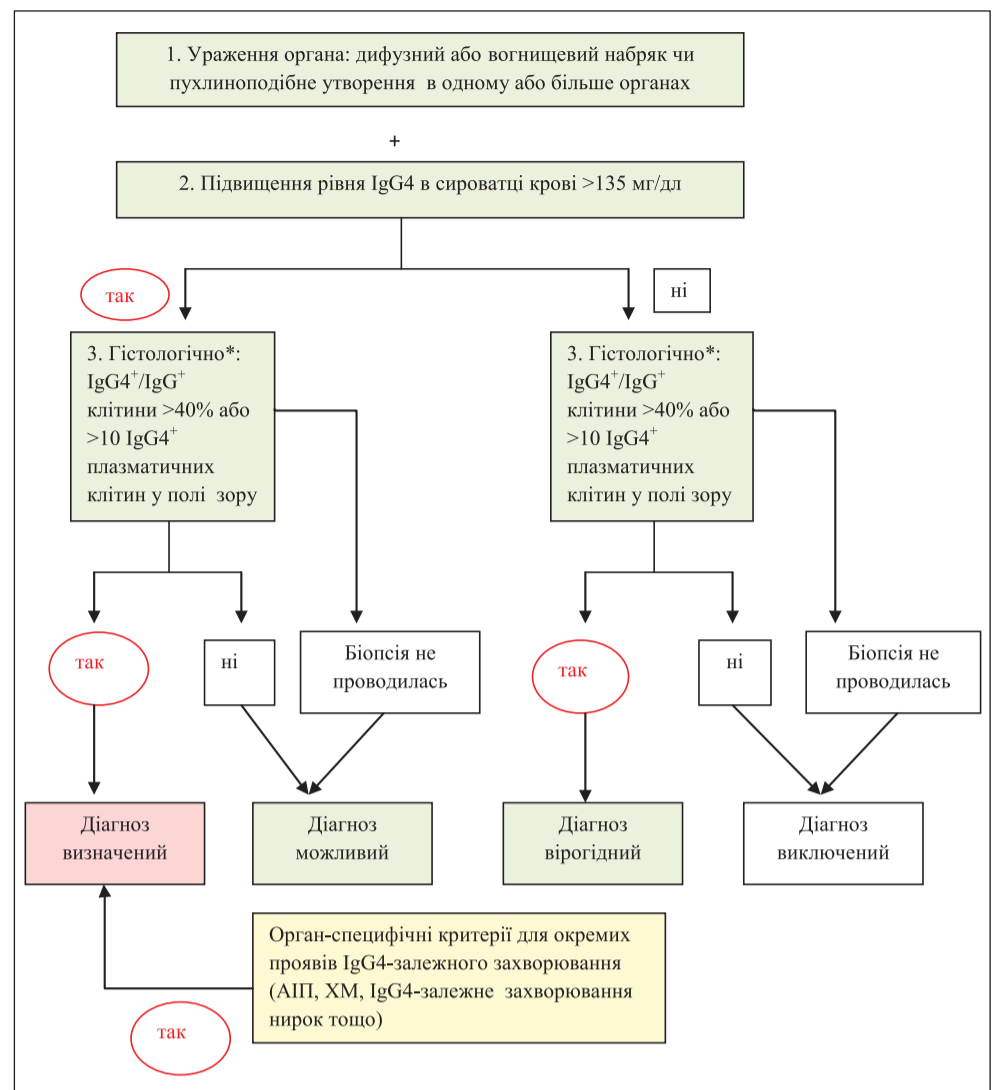


Рис. 2. Алгоритм діагностики IgG4-залежного захворювання

* Лімфоцитарна і плазматична інфільтрація з типовим фіброзом тканини

Таблиця 4. Рекомендації щодо діагностики IgG4-залежного захворювання

Клінічні ознаки, які з високою ймовірністю свідчать про IgG4-залежне захворювання	Клінічні ознаки, які з ймовірністю свідчать про IgG4-залежне захворювання
<ol style="list-style-type: none"> Симетричний набряк слизової, привушної, підщелепної залози Аутоімунний панкреатит Запальна псевдопухлина Ретроперитонеальний фіброз Підозра на хворобу Каслмана 	<ol style="list-style-type: none"> Односторонній набряк принаймні однієї слизової, привушної або підщелепної залози Псевдопухлина орбіти Склерозивний холангіт Простатит Гіпертрофічний пахіменінгіт Інтерстиційна пневмонія Інтерстиційний нефрит Тиреоїдит/гіпофункція щитоподібної залози Гіпофізит Запальна аневризма
Лабораторні дані, які з високою ймовірністю свідчать про IgG4-залежне захворювання	Лабораторні дані, які з ймовірністю свідчать про IgG4-залежне захворювання
<ol style="list-style-type: none"> Підвищення рівня IgG4 в сироватці крові більш ніж 1,35 г/л Співвідношення IgG4⁺/IgG⁺ позитивних клітин >40% 	<ol style="list-style-type: none"> Гіпергаммаглобулінемія невідомого походження Гіпокомplementемія або наявність імунних комплексів Збільшення IgE або еозинофілія Пухлиноподібне ураження або збільшення лімфатичних вузлів, виявлені на ПЕТ

можливий діагноз IgG4-залежного захворювання (рис. 2).

Діагностика даного захворювання також вимагає виключення наявності злоякісних пухлин і схожих нозологій (наприклад, синдром чи хвороба Шегрена, первинний склерозивний холангіт, хвороба Каслмана, вторинний фіброз заочеревинного простору, гранулематоз Вегенера, саркоїдоз, синдром Чарджа-Стросса).

У 2012 р. було оприлюднено японські рекомендації щодо діагностики даної патології (Umehara H. et al., 2012), де наводяться клінічні та лабораторні ознаки, які дають підстави запідозрити IgG4-залежне захворювання (табл. 4).

Лікування

Не було проведено жодного рандомізованого контрольованого дослідження (РКД) для вивчення лікування IgG4-залежного захворювання. Лікування даної групи захворювань базується на результатах серії клінічних випадків, моноцентрових дослідженнях або ретроспективних багатоцентрових аналізах. Найбільш детально вивчено лікування АІП 1 типу. В літературі описано випадки спонтанної ремісії АІП 1 типу. Більшість хворих мають швидку, але зазвичай не стійку відповідь на ГК. Ризик

загострення захворювання підвищується з часом (рецидиви виникають у 32% хворих протягом 6 міс, у 56% протягом 1 року і 92% протягом 3 років лікування ГК). Відповідь на терапію ГК найбільш виражена у хворих з переважанням запального компонента порівняно з тими, у кого переважаючим є фіброз. Зазвичай застосовують стартову дозу ГК 40 мг/добу по преднізолону (0,6 мг/кг) з поступовим зниженням дози через 2-4 тиж від початку терапії до підтримуючої дози 5 мг/добу через 3-6 міс. Підтримуючу дозу ГК застосовують протягом 1-3 років. Хворим з рецидивним або резистентним перебігом хвороби, а також для можливості відміни ГК рекомендується застосування цитостатичних препаратів (азатиоприну, мофетилу мікофенолату і метотрексату), хоча немає жодного РКД, яке підтверджувало б їх користь при цьому захворюванні. Наявні дані про ефективність застосування імунобіологічної терапії у хворих з рецидивним перебігом IgG4-залежного захворювання, а саме ритуксимабу (інгібітор CD20⁺ В-лімфоцитів) та бортезомібу (інгібітор протеасом з цитотоксичністю до плазматичних клітин).