

УДК 616.3-002.155

## **IgG<sub>4</sub>-АСОЦІЙОВАНА ХВОРОБА НИРОК**

*І. А. Палієнко, С. Г. Шевчук, В. А. Хомазюк, О. А. Бичков*

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №2

Національного медичного університету імені О.О. Богомольця,

*Київ*

**Резюме:** В огляді літератури показано гетерогенність ураження нирок при IgG<sub>4</sub>-асоційованій хворобі, узагальнені клініко-морфологічні форми ураження, наведені діагностичні критерії IgG<sub>4</sub>-асоційованої тубулоінтерстиціальної нефропатії, проаналізовано інформативність клінічних, лабораторних, інструментальних та морфологічних методів діагностики IgG<sub>4</sub>-асоційованої хвороби нирок, ефективність сучасних методів лікування.

**Ключові слова:** IgG<sub>4</sub>-асоційована хвороба нирок, тубулоінтерстиціальний нефрит, мембранозна нефропатія.

IgG<sub>4</sub>-асоційована хвороба – імунозалежне системне захворювання, яке характеризується синхронним (одномоментним) чи метахронним (послідовним з різними часовими інтервалами), дифузним чи локальним (вогнищевим, нодулярним) ураженнями різних органів, зумовленими інфільтрацією тканин плазматичними клітинами, що експресують IgG<sub>4</sub>, з наступним розвитком облітеруючого флебіту та фібросклерозу [1, 2, 12].

Описані IgG<sub>4</sub>-асоційовані: аутоімунний панкреатит, дакріоаденіт, запальна псевдопухлина орбіти, міозит орбіти ока, панорбітальне запалення, сialоденіт, паротит, хвороба піднижньощелепних залоз, пахіменингіт, гіпофізит, тиреоїдит Риделя, аортит (периаортит), медіастиніт, ретроперитонеальний фіброз, мезентерит, хвороба шкіри, лімфоаденопатія, склерозуючий холангіт, холецистит, гепатопатія, легенева хвороба, плеврит, перикардит, мастит, простатит [1, 2, 12].

Етіологія цього захворювання невідома, але в даний час проводять дослідження по вивченню деяких елементів патогенезу з

деталізацією аномальних імунологічних реакцій. Хворіють переважно чоловіки середнього або літнього віку. Клінічна картина варіює в широких межах у залежності від комбінації уражених органів-мішеней та вираженості процесу. У більшості відомих випадків відзначено позитивну відповідь на терапію глюкокортикоїдами [1, 2, 12].

Японські діагностичні критерії IgG<sub>4</sub>-асоційованої хвороби (так звані всебічні критерії або критерії системної IgG<sub>4</sub>-асоційованої хвороби) ґрунтуються на клінічних, лабораторних і гістологічних даних [1, 2].

1. Клінічна картина локального або множинного ураження, що характеризується пухлиноподібною запальною вогнищевою або дифузною інфільтрацією.

2. Підвищення концентрації IgG<sub>4</sub> в сироватці крові (вище 135 мг/дл).

3. Гістологічна картина з наступними ознаками:

- лімфоплазмоцитарна інфільтрація і фіброз;
- інфільтрація IgG<sub>4</sub>-позитивними клітинами в ураженому органі:
  - більше 10 клітин в полі зору під великим збільшенням,
  - співвідношення IgG<sub>4</sub>/IgG позитивних плазмоцитів більше 40%.

Діагноз IgG<sub>4</sub>-АХ вважають переконливо доведеним при наявності всіх 3 критеріїв; наявність 1 з 3 критеріїв дозволяє говорити про «ймовірну IgG<sub>4</sub>-АБ», 1 і 2 — про «можливу IgG<sub>4</sub>-АБ».

Ураження нирок є досить частим клінічним проявом IgG<sub>4</sub>-асоційованої хвороби. IgG<sub>4</sub>-асоційована хвороба нирок включає низку нозологічних форм [6, 7, 8, 9, 10, 11, 14].

1. Тубулоінтерстиціальні ураження:  
-тубулоінтерстиціальний нефрит є типовим ураженням ниркової паренхіми у хворих з IgG<sub>4</sub>-залежною хворобою нирок і спостерігається у приблизно 23% хворих на IgG<sub>4</sub>-асоційовану хворобу.

2. Гломерулярні ураження:  
-мембранозна нефропатія-найчастіший тип ураження клубочків

складає близько 7% IgG<sub>4</sub>-асоційованих нефропатій, може бути у сполученні з тубулоінтерстиціальними змінами так і без них;

- мезангіальний проліферативний гломерулонефрит;
- IgA нефропатія;
- IgA васкуліт з ураженням нирок (пурпура Шенлейна-Геноха);
- ендокapілярний проліферативний гломерулонефрит;
- мембранопрولیферативний гломерулонефрит.

3. Ураження ниркових мисок: пієліт.

4. Ураження навколониркової клітковини: заочеревинний фіброз, який може зумовити гідронефроз.

Середній вік хворих з IgG<sub>4</sub>-асоційованою нефропатією складає 65 років, з них 73-87% чоловіки [6, 10]. При цьому більш ніж 80% пацієнтів мають ураження інших органів. Описаний випадок сполучення IgG<sub>4</sub>-опосередкованого тубулоінтерстиціального нефриту, мембранозного гломерулонефриту, тромбоцитопенічної пурпури та аутоімунного панкреатиту у 80-річного хворого.

Ураження нирок при IgG<sub>4</sub>-асоційованій нефропатії тривалий час можуть не мати клінічних проявів [5]. Критерії найчастішого типу IgG<sub>4</sub>-асоційованої хвороби нирок - IgG<sub>4</sub>-асоційованої тубулоінтерстиціальної нефропатії наведені в табл.1 [4]. Часто хвороба клінічно дебютує проявами хронічної чи гострої ниркової недостатності [6, 10, 13].

### **Результати лабораторних досліджень.**

У хворих з IgG<sub>4</sub>-асоційованою нефропатією приблизно в 1/3 випадків відмічається еозинофілія в периферичній крові та, як правило, виявляється гіпергамаглобулінемія, підвищення концентрації IgG. Концентрація IgG<sub>4</sub> в сироватці крові перевищує 135 мг/дл у близько 80% пацієнтів [6, 9, 10]. Вона різко зменшується після успішної терапії глюкокортикоїдами.

Сироватковий рівень IgE підвищується у близько 30% пацієнтів [6]. Підвищення рівня сироваткових IgA, IgM та С-реактивного білка не відмічається.

Таблиця 1

**Критерії IgG4-асоційованої тубулоінтерстиціальної нефропатії**

<i>Критерії</i>	<i>Критерії клініки Мейо</i>	<i>Критерії Japanese Society of Nephrology (JSN), 2011 [15].</i>
Гістологія	Багатий плазматичними клітинами тубулоінтерстиціальний нефрит з >10 IgG4+ плазматичних клітин в полі зору під великим збільшенням при найбільшій концентрації (обов'язковий критерій)	а. Лімфоплазмоцитарний щільний інфільтрат з >10 IgG4+ плазматичними клітинами в полі зору під великим збільшенням та/чи IgG4/IgG+ відношенням плазматичних клітин >40 %
	Відкладення імунних комплексів на тубулярній мембрані виявлене методом імунофлюоресценції, імуногістохімії, і/чи за допомогою електронної мікроскопії	б. Сторіформний фіброз
Зображення	Невеликі периферійні коркові вузлики, округлі або клиновидні ураження, дифузні або вогнищеві зміни	Кілька осередків низької щільності на посиленій комп'ютерній томографії, дифузне збільшення нирок, гіповаскуляризований солітарний вузол, гіпертрофічні ураження стінки ниркових мисок
Серологія	Підвищення сироваткового рівня IgG4 чи загального IgG	Підвищення сироваткового рівня IgG <sub>4</sub> чи загального IgG
Клінічні дані	Немає	Клінічні та лабораторні дані ураження нирок
Ураження інших органів	IgG <sub>4</sub> -асоційовані ураження інших органів	IgG <sub>4</sub> -асоційовані ураження інших органів
Визначення IgG <sub>4</sub> -тубулоінтерстиціальної нефропатії	Гістологічні дані та щонайменше одна з ознак візуалізації, серології чи ураження інших органів	Гістологічні дані (а і б) та щонайменше дві ознаки візуалізації, серології чи ураження інших органів

Більш ніж у половини хворих виявляється гіпокомплемента-

мія з переважним зниженням  $C_3$  і/або  $C_4$ . Рівень комплементу може бути біомаркером рецидиву IgG<sub>4</sub>-тубуло-інтерстиціальної нефропатії. Іноді визначаються невисокі титри антинуклеарних антитіл, ревматоїдного фактора, аутоантитіл до мієлопероксидази [6].

Хоча ні протеїнурія, ні гематурія не виявляються зазвичай при IgG<sub>4</sub>-асоційованій тубулоінтерстиціальній нефропатії, у хворих з супутніми ураженнями клубочків протеїнурія чи гематурія, або обидві можуть спостерігатися, а при мембранозному гломерулонефриті діагностуватися навіть нефротичний рівень протеїнурії [11]. В сечі хворих з IgG<sub>4</sub>-залежним тубулоінтерстиціальним нефритом, часто визначається підвищення рівня  $\beta_2$ -мікроглобуліну, N-ацетил-бетаD-глюкозамінази і  $\alpha_1$ -мікроглобуліну [6, 9].

#### **Методи візуалізації.**

Методи візуалізації відіграють важливу роль у діагностиці IgG<sub>4</sub>-асоційованої хвороби нирок.

УЗД черевної порожнини може показати набряк паренхіми нирок або вогнищеві зміни низької ехогенності [6, 9, 10].

Контраст-посилена комп'ютерна томографія (КТ) може виявити поодинокі або множинні ураження низької щільності. Ниркові паренхіматозні ураження можуть включати невеликі периферичні коркові вузлики, округлі чи клиноподібні ураження або дифузні зміни [6, 9, 10]. Інша можлива патологія - гідронефроз, викликаний ураженнями ниркової миски або сечоводу [6, 9]. Зазвичай поверхня слизової оболонки сечовивідних шляхів рівна і гладка.

При застосуванні магнітно-резонансної томографії (МРТ), ураження нирок характеризується ізо - або гіпоінтенсивними змінами на  $T_1$ -зважених зображеннях та гіпоінтенсивними – на  $T_2$ -зважених зображеннях,

Сцинтиграфія з цитратом галію і позитронно-емісійна томографія можуть допомогти виявити ураження інших органів [6, 9, 10].

#### **Морфологічні прояви IgG<sub>4</sub>-асоційованої нефропатії.**

Уражена ниркова паренхіма білого кольору, щільна. Зміни ниркових мисок характеризуються потовщенням їх стінок. При IgG<sub>4</sub>-тубуло-інтерстиціальній нефропатії ураження може бути вогнищевим або дифузним, іноді створює пухлиноподібні маси [6, 9]. Кіркова і мозкова речовина обох нирок можуть бути ушкоджені. Ураження зазвичай добре відмежоване від здорової паренхіми. Це одна з причин того, що при пункційній біопсії може несподівано визначатися нормальна паренхіма.

Запальний інфільтрат складається переважно з лімфоцитів і плазматичних клітин без цитологічної атипії. Часто виявляються еозинофіли, в той час як наявність нейтрофілів є винятковою [6, 9].

Характерні ознаки фіброзу, що визначається як сторіформний (муаровий, «вихреподібний», «пташине око», який формує специфічний малюнок, що нагадує «циновку» з різнонаправленим розташуванням фіброзних пучків). Непрохідність або виражений стеноз збиральних трубочок внаслідок процесів склерозування може викликати кістозні зміни [6].

Хоча облітеруючий флебіт характерний для IgG<sub>4</sub>-асоційованої хвороби, при пункційній біопсії нирок він виявляється досить рідко, можливо внаслідок малої кількості вен середнього розміру в ниркових біоптатах.

Розрізняють 3 типи гістологічної картини IgG<sub>4</sub>-залежного тубулоінтерстиціального нефриту[1]:

- тип А – гострий інтерстиціальний нефрит з мінімальним фіброзом,
- тип В – інтерстиціальне запалення з дифузним фіброзом,
- тип С – домінуючий фіброз з мінімальним запаленням.

Імунофлюоресцентне дослідження може виявити депозити імунних комплексів, що містять IgG, C<sub>3</sub>, κ- і λ-легкі ланцюги імуноглобулінів [18].

Імуногістохімічно визначаються IgG<sub>4</sub>-позитивні плазматичні клітини в кількості >10 IgG<sub>4</sub>+ плазматичних клітин в полі зору під

великим збільшенням та з IgG<sub>4</sub>/IgG+ відношенням плазматичних клітин >40 % [18].

Мембранозна нефропатія при IgG<sub>4</sub>-залежній хворобі нирок відрізняється від первинної мембранозної нефропатії Типова для первинного мембранозного гломерулонефриту імуногістохімічна окраска на рецептор до фосфоліпази A<sub>2</sub> дає від'ємний результат [7, 11].

**Диференціальна діагностика** проводиться з іншими варіантами тубулоінтерстиціального нефриту та ураженнями нирок при системних ревматологічних захворюваннях, особливо хворобою Шегрена, системних васкулітах, особливо з грануломатозом з поліангіїтом, хоча наявність іншої імуноопосередкованої патології не виключає IgG<sub>4</sub>-асоційованого ураження нирок [3]. Одностороннє ураження зумовлює необхідність проведення диференційного діагнозу з пухлиною нирки, ниркової миски чи лімфопроліферативними захворюваннями, зокрема з хворобою Кастлемана [12].

### **Лікування IgG<sub>4</sub>-асоційованої хвороби нирок.**

Хороша та швидка відповідь на терапію глюкокортикоїдами - важлива особливість IgG<sub>4</sub>-асоційованої хвороби нирок, що може використовуватися для підтвердження діагнозу. Глюкокортикоїди є препаратами для терапії першої лінії. Призначення преднізолону в дозі 0,6 мг/кг/добу або 30-40 мг/добу рекомендується в якості початкової дози. Вона застосовується впродовж 2-4 тижнів, потім доза поступово зменшується (на 5 мг кожні 1-2 тижні) до підтримуючої дози (5-10 мг/добу). Якщо хвороба резистентна до такого лікування або часто рецидивує, рекомендується застосовувати азатиоприн або рітуксімаб [17]. Може бути ефективною комбінація глюкокортикоїдів з мофетила мікофенолатом чи мізорибіном [7]. Хоча в переважній більшості випадків швидке відновлення функцій нирок відбувається протягом 1 місяця глюкокортикоїдної терапії, при зниженні ШКФ до лікування менш ніж 60 відбувається лише часткове відновлення функції нирок [16].

Довготривалий прогноз не досить ясний. Описаний випадок нелікованого IgG<sub>4</sub>-залежного мембранозного гломерулонефриту на стадії термінальної ниркової недостатності, з приводу чого була виконана трансплантація нирки з рецидивом хвороби в трансплантаті через 12 років [1].

### **Література**

1. Буеверов А.О. IgG<sub>4</sub>-ассоциированная болезнь: монография / А.О. Буеверов, Ю.А. Кучерявый. - Москва : Форте Принт, 2014. – 128 с.
2. IgG<sub>4</sub>-связанное заболевание / Лысенко Г.И., Химион Л.В., Гармиш Е.А., Данилюк С.В., Яценко О.Б. // Український ревматологічний журнал. – 2013. – Т.52, № 2.– С. 8-13.
3. An Overlapping Case of Lupus Nephritis and IgG<sub>4</sub>-Related Kidney Disease. / Zaarour M., Weerasinghe C., Eter A. et al. // J. Clin. Med. Res. – 2015. – Vol. 7, № 7. – P. 575-581.
4. Evaluation of diagnostic criteria for IgG<sub>4</sub>-related tubulointerstitial nephritis. /Tang X., Zhu B., Chen R. et al. // Diagn. Pathol. – 2015. – Vol. 1; 10:83. doi: 10.1186/s13000-015-0311-3.
5. IgG<sub>4</sub>-related Kidney Disease in Which the Urinalysis, Kidney Function and Imaging Findings Were Normal. / Otani M., Morinaga M., Nakajima Y. et al. // Intern. Med. – 2015. – Vol. 54, № 10. – P. 1253-1257.
6. IgG<sub>4</sub>-related renal disease: clinical and pathological characteristics. / Kuroda N., Nao T., Fukuhara H. et al. // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2014. – Vol. 15, № 7. – P. 6379-6385.
7. IgG<sub>4</sub>-Related Tubulointerstitial Nephritis Associated with Membranous Nephropathy in Two Patients: Remission after Administering a Combination of Steroid and Mizoribine. / Miyata K.N., Kihira H., Haneda M. et al. // Case Rep. Nephrol. – 2014. – Vol. 2014:678538. doi: 10.1155/2014/678538. Epub 2014 Jun 19.
8. Immunoglobulin G<sub>4</sub>-Related Kidney Disease: A Comprehensive Pictorial Review of the Imaging Spectrum, Mimickers, and Clinicopathological Characteristics. / Seo N., Kim J.H., Byun



- J.H. et al. // *Korean J. Radiol.* – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 1056-1067.
9. Jeong H.J. Overview of IgG<sub>4</sub>-Related Tubulointerstitial Nephritis and Its Mimickers. / Jeong H.J., Shin S.J., Lim B.J. // *J. Pathol. Transl. Med.* – 2016. – Vol. 50, № 1. – P. 26-36.
10. Kawano M. IgG<sub>4</sub>-related kidney disease--an update / Kawano M., Saeki T. // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2015. – Vol. 24, № 2. – P. 193-201.
11. Kurien A.A. Membranous nephropathy as a rare renal manifestation of IgG<sub>4</sub>-related disease. / Kurien A.A., Raychaudhury A., Walker P.D. // *Indian. J. Nephrol.* – 2015. – Vol. 25, № 3. – P. 164-167.
12. Lang D. IgG<sub>4</sub>-related disease: current challenges and future prospects. / Lang D., Zwerina J., Pieringer H. // *Ther. Clin. Risk. Manag.* – 2016. – Vol. 15, № 12. – P. 189-99.
13. Li C. Immunoglobulin G<sub>4</sub>-related Kidney Disease as a Cause of Acute Renal Insufficiency / Li C., Du X.G. // *Iran J. Kidney Dis.* – 2015. – Vol. 9, № 5. – P. 409-411.
14. Membranoproliferative glomerulonephritis with predominant IgG<sub>2</sub> and IgG<sub>3</sub> deposition in a patient with IgG<sub>4</sub>-related disease / Ueki K., Matsukuma Y., Masutani K. et al. // *BMC Nephrol.* – 2015. – Vol. 26, № 16: 173. doi: 10.1186/s12882-015-0164-8.
15. Proposal for diagnostic criteria for IgG<sub>4</sub>-related kidney disease. / Kawano M., Saeki T., Nakashima H. et al. // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2011. – Vol. 15, № 5. – P. 615-626.
16. Recovery of renal function after glucocorticoid therapy for IgG<sub>4</sub>-related kidney disease with renal dysfunction. / Saeki T., Kawano M., Mizushima I. et al. // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 87-93.
17. Rituximab for the Treatment of IgG<sub>4</sub>-Related Tubulointerstitial Nephritis: Case Report and Review of the Literature. / McMahon BA., Novick T., Scheel P.J. et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94(32): e1366. Ultrastructural studies

of IgG<sub>4</sub>-related kidney disease. / Nishi S., Imai N., Yoshita K. et al. // Intern. Med. – 2015. – Vol. 54, № 2. – P. 147-153.

РЕЗЮМЕ

**IgG<sub>4</sub>-АССОЦИИРОВАННАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК**

*Палиенко И. А., Шевчук С. Г., Хомазюк В. А., Бычков О. А.*

*(Киев)*

В обзоре литературы показана гетерогенность поражения почек при IgG<sub>4</sub>-ассоциированной болезни, обобщены клинικο-морфологические формы поражения, приведены диагностические критерии IgG<sub>4</sub>-ассоциированной тубулоинтерстициальной нефропатии, проанализирована информативность клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических методов диагностики IgG<sub>4</sub>-ассоциированной болезни почек, эффективность современных методов лечения.

**Ключевые слова:** IgG<sub>4</sub>-ассоциированная болезнь почек, тубулоинтерстициальный нефрит, мембранозная нефропатия.

SUMMARY

**IGG<sub>4</sub>-RELATED KIDNEY DISEASE**

*Palienko I. A., Shevchuk S. G., Khomazjuk V. A.,*

*Bychkov O. A.*

*(Kyiv)*

The literature review illustrates the heterogeneity of kidney involvement in IgG<sub>4</sub>-associated disease, generalized clinico-morphological forms of lesions, the diagnostic criteria for IgG<sub>4</sub>-associated tubulointerstitial nephropathy, analyzed the informative value of clinical, laboratory, instrumental and morphological methods for the diagnosis of IgG<sub>4</sub>-related renal disease, the effectiveness of modern methods of treatment.

**Key words:** IgG<sub>4</sub>-related kidney disease, tubulointerstitial nephritis, membranous nephropathy.