

Яременко О.Б. , Коляденко Д.І. 
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ураження нирок при IgG4-залежному захворюванні

For citation: *Pochki*. 2021;10(2):114-123. doi: 10.22141/2307-1257.10.2.2021.234332

Резюме. IgG4-залежне захворювання (IgG4-33) — це імунопосередковане фіброзно-запальне захворювання, що характеризується утворенням склеротичних пухлиноподібних мас зі щільними лімфо-плазмоцитарними інфільтратами, які містять значну кількість IgG4-плазматичних клітин. Для IgG4-33 характерним є широкий спектр клінічних проявів, оскільки хвороба може залучати практично будь-який орган. Ураження нирок спостерігається у близько 15 % хворих на IgG4-33. У статті наведено огляд літературних даних про клінічні прояви IgG4-залежного захворювання нирок (IgG4-33Н), особливості діагностики та сучасні підходи до лікування. Огляд наукових публікацій проводився в міжнародній електронній наукометричній базі даних PubMed за ключовими словами «IgG4-related kidney disease», «IgG4-RKD radiographic findings», «IgG4-related tubulointerstitial nephritis», «IgG4-related membranous glomerulonephritis» за період 2012–2020 рр. Найпоширенішими формами ураження нирок при IgG4-33 є тубулоінтерстиціальний нефрит і мембранозний гломерулонефрит. Хворіють частіше чоловіки старшого віку. На момент встановлення діагнозу у пацієнтів переважно вже наявні супутні екстрауренальні прояви IgG4-33 (сіалоаденіт, панкреатит, лімфаденопатія). Клінічна картина зазвичай невиражена, хоча можуть мати місце нефротичний синдром і хронічна ниркова недостатність. Типовими проявами IgG4-33Н на комп'ютерній томографії є множинні вогнища низької щільності, потовщення ниркової миски, дифузне збільшення нирок. Ураження нирок при IgG4-33 часто супроводжується низьким рівнем комплементу. Вчасне виявлення та лікування IgG4-33Н є надзвичайно важливим через збільшення захворюваності та смертності внаслідок розвитку хронічної хвороби нирок. Глюкокортикоїди (ГК) є препаратами першої лінії при IgG4-33. Попри хорошу відповідь на терапію ГК, навіть незначна затримка в лікуванні може призвести до розвитку атрофії ниркової тканини. Використання імуносупресорів доцільне у випадках, коли доза ГК не може бути знижена через постійно високу активність захворювання. У хворих з рецидивним перебігом IgG4-33Н можливе застосування ритуксимабу (інгібітор CD20⁺ В-лімфоцитів).

Ключові слова: IgG4-залежне захворювання; нирки; тубулоінтерстиціальний нефрит; мембранозний гломерулонефрит; огляд

Вступ

IgG4-залежне захворювання (IgG4-33) — це імунопосередкований стан, асоційований з утворенням фіброзно-запальних мас, що можуть виникати практично в будь-якому органі та імітувати злоякісні, інфекційні та запальні захворювання [1]. Уніфікована номенклатура IgG4-33 була прийнята лише у 2012 році [2]. Цього ж року були запропоновані діагностичні критерії IgG4-33 [3]. У 2015 році були розроблені міжнародні консенсусні рекомендації щодо ведення хворих на IgG4-33

[4]. У 2019 році на щорічному з'їзді Американського коледжу ревматологів (ACR) та Європейської антиревматичної ліги (EULAR) були затверджені класифікаційні критерії IgG4-33 [1].

IgG4-33 вважається рідкісним захворюванням, але його реальна епідеміологія досі не визначена. Доступні епідеміологічні дані базуються переважно на японських популяційних дослідженнях: за даними Uchida et al. (2012), річна поширеність IgG4-33 становить 0,28–1,08 випадку на 100 000 населення [5]. IgG4-33 зазвичай ура-

© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Яременко Олег Борисович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: o.b.iaremenko@gmail.com; контактний тел.: +38 (044) 540-96-91.

For correspondence: O.B. Iaremenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: o.b.iaremenko@gmail.com; phone: +38 (044) 540-96-91.

Full list of authors information is available at the end of the article.

жує осіб середнього та старшого віку з дебютом переважно у віці 50–70 років, хоча описані рідкісні випадки в дітей.

IgG4 — найменш поширений підклас IgG, що становить менше 5 % від загального IgG (норми його сироваткового рівня коливаються від 0,05 до 1,4 г/л). Підвищення рівня IgG4 у сироватці крові донедавна відіграло основну роль у встановленні діагнозу IgG4-33, але дані останніх років свідчать про його низьку діагностичну цінність. Так, у 30 % хворих із IgG4-33 визначаються нормальні рівні IgG4 у сироватці крові. З іншого боку, підвищений рівень IgG4 може спостерігатися при багатьох інших захворюваннях: синдромі Шегрена, системному червоному вовчаку, ревматоїдному артриті, раку, хворобі Кастлемана, алергічних захворюваннях, еозинофільному гранулематозі з поліангітом, саркоїдозі, а також у здоровій популяції (2 %) [6].

Патоморфологія, класифікація та клінічні прояви IgG4-33

Ключовими морфологічними ознаками IgG4-33 є: 1) щільний лімфоплазмодитарний інфільтрат з високим вмістом IgG4⁺-плазматичних клітин; 2) спіра-

леподібний фіброз; 3) флебіт з облітерацією просвіту судин. Інші гістопатологічні зміни представлені флебітом без облітерації просвіту судин і з підвищеним вмістом еозинофілів. Важливе значення має імуногістохімічне дослідження з кількісним визначенням IgG4⁺-плазматичних клітин [6].

Досі немає загальноприйнятої класифікації IgG4-33. Перелік нозологічних одиниць щорічно переглядається та доповнюється (табл. 1).

Початок IgG4-33 зазвичай є підгострим. У хворих часто відсутня будь-яка симптоматика, і захворювання діагностується випадково під час обстеження з приводу інших причин [7]. Можлива також спонтанна ремісія з багаторічною відсутністю активності захворювання [8]. Важливою ознакою захворювання є позитивна клінічна відповідь на терапію *ex juvantibus* глюкокортикоїдами (ГК) [6].

Хвороба була зареєстрована практично в кожній системі органів [8]. Приблизно у 40 % хворих захворювання дебютує з ураження одного органа в формі об'ємного утворення, що викликає специфічні прояви залежно від локалізації. Симптоми варіюють від

Таблиця 1. Номенклатура проявів IgG4-33 [2]

Уражений орган	Назва захворювання
Підшлункова залоза	IgG4-залежний панкреатит (автоімунний панкреатит 1-го типу)
Жовчні протоки, жовчний міхур і печінка	IgG4-залежний склерозивний холангіт IgG4-залежний холецистит IgG4-залежна гепатопатія
Щитоподібна залоза	IgG4-залежний тиреоїдит
Слинні та слізні залози	IgG4-залежний дакріоаденіт IgG4-залежний сіалоаденіт IgG4-залежний паротит IgG4-залежне захворювання підщелепних залоз
Орбіта	IgG4-залежне офтальмологічне захворювання IgG4-залежна запальна псевдопухлина орбіти IgG4-залежне панорбітальне запалення IgG4-залежний орбітальний міозит
Легені, середостіння, плевра, перикард	IgG4-залежне захворювання легень IgG4-залежний медіастиніт IgG4-залежний плеврит IgG4-залежний перикардит
Нирки	IgG4-залежне захворювання нирок IgG4-залежний тубулоінтерстиціальний нефрит IgG4-залежний мембранозний гломерулонефрит
Заочеревинний простір, артерії, брижа	IgG4-залежний ретроперитонеальний фіброз IgG4-залежний аортит/періаортит IgG4-залежний періартеріт IgG4-залежний мезентерит
Шкіра	IgG4-залежне захворювання шкіри
Гіпофіз	IgG4-залежний гіпофізит
Мозкові оболонки	IgG4-залежний пахіменінгіт
Лімфатичні вузли	IgG4-залежна лімфаденопатія
Молочна залоза	IgG4-залежний мастит
Передміхурова залоза	IgG4-залежний простатит

набряку уражених органів (слинних і слізних залоз, лімфатичних вузлів) до обструкції (проток підшлункової залози, сечоводів), дисфункції органів (гіпофізарна недостатність внаслідок гіпофізиту, ниркова недостатність) і навіть невідкладних станів (гострий аортальний синдром, пахіменінгіт, панкреатит). У невеликої кількості хворих спостерігаються конституційні симптоми, зокрема лихоманка та схуднення [9].

Діагностика IgG4-33

Для діагностики IgG4-33 використовують діагностичні критерії Н. Umehara et al. (2012), що базуються на клінічних, імунологічних і гістопатологічних ознаках (табл. 2).

У 2019 році на щорічному з'їзді EULAR/ACR у Чикаго були затверджені класифікаційні критерії IgG4-33 [1]. Першим кроком у встановленні діагнозу IgG4-33 є ідентифікація клінічного/рентгенологічного ураження типового органа (підшлункова залоза, жовчні протоки, орбіти, слізні залози, великі слинні залози, заочеревинний простір, нирки, аорта, м'які оболонки мозку,

щитоподібна залоза). У пацієнтів без залучення принаймні одного з цих органів виключається ймовірність IgG4-33. Наступним кроком є перевірка відсутності у пацієнта критеріїв виключення (табл. 3). Завершальним етапом є виявлення достатньої кількості класифікаційних ознак для остаточного підтвердження IgG4-33 (табл. 4).

IgG4-залежне захворювання нирок (IgG4-33H)

Ураження нирок спостерігається у близько 15 % хворих на IgG4-33 [10]. Хворіють переважно чоловіки (73–87 %), середній вік — 65 років [11]. У пацієнтів часто наявні супутні позаниркові прояви (сіалоаденіт, панкреатит, лімфаденопатія). Характерним є підвищення рівня загального сироваткового IgG, IgG4, IgE, креатиніну [10]. Зміни маркерів запального процесу, таких як ШОЕ і С-реактивний білок, не є характерними для цього захворювання і не корелюють з його активністю. Це важливо враховувати під час проведення диференціальної діагностики з АНЦА-асоційованими

Таблиця 2. Діагностичні критерії IgG4-33 [3]

Дослідження	Характерні ознаки	Діагноз IgG4-33
Клінічне (1)	Дифузне/локальне збільшення або пухлиноподібне утворення в одному чи кількох органах	Вірогідний: 1 + 2 + 3
Імунологічне (2)	Підвищення вмісту IgG4 у сироватці крові (> 135 мг/дл)	Ймовірний: 1 + 3
Гістологічне (3)	Виражена лімфоцитарна і плазмочитарна інфільтрація і фіброз. Інфільтрація IgG4+-плазматичними клітинами (індекс IgG4+/IgG > 40 % і > 10 IgG4+-плазматичних клітин у полі зору)	Можливий: 1 + 2

Таблиця 3. ACR/EULAR: класифікаційні критерії виключення IgG4-33

Клінічні	Лихоманка
	Відсутність відповіді на терапію ГК
Серологічні	Лейкопенія і тромбоцитопенія
	Периферична еозинофілія
	Позитивність за АНЦА, антитілами до дсДНК, Ro, La, SM, RNP, Jo-1, Scl-70
	Кріоглобулінемія
Рентгенологічні	Швидка рентгенологічна прогресія
	Аномалії довгих кісток, що відповідають хворобі Ерджейма — Честера
	Спленомегалія
	Ознаки злоякісного новоутворення або інфекції
Гістологічні	Первинне гранулематозне запалення
	Некротизивний васкуліт
	Інфільтрація злоякісними клітинами
	Виражена гістіоцитарна інфільтрація
	Виражена нейтрофільна інфільтрація
	Виражений некроз
Специфічні захворювання	Хвороба Кастлемана, хвороба Крона, виразковий коліт, тиреоїдит Хашимото

васкулітами і мультицентричною хворобою Кастлемана [12]. Підвищений рівень IgG4 у сироватці крові спостерігається практично у всіх хворих з IgG4-33Н, тоді як у близько 30 % хворих з IgG4-33 без ураження нирок концентрація IgG4 залишається нормальною [11]. Рівень IgG4 різко знижується після успішної терапії ГК, але повторно підвищується приблизно у половини хворих на фоні підтримуючої терапії ГК без очевидних рецидивів захворювання [13].

Основним інструментальним методом обстеження при IgG4-33Н є комп'ютерна томографія (КТ) з контрастуванням, що використовується для оцінки поширеності процесу та контролю за перебігом захворювання. Корисною є також позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) з 18-фтордезоксиглюкозою, що дозволяє виявити активні запальні ураження, оцінити ступінь поширеності захворювання та реакцію на лікування, а також визначити точне місце для біопсії [6].

Розрізняють три основні форми IgG4-33Н [10]:

- 1) IgG4-залежний тубулоінтерстиціальний нефрит (ТІН);
- 2) IgG4-залежний мембранозний гломерулонефрит (МГН);
- 3) вторинний гідронефроз внаслідок стиснення сечоводів при IgG4-залежному ретроперитонеальному фіброзі.

ТІН є найпоширенішою формою ураження нирок при IgG4-33. У більшості випадків ТІН діагностують на фоні вже підтверджених екстраренальних проявів IgG4-33 (у 39 % хворих наявний аутоімунний панкреатит 1-го типу). Клінічно ураження нирок може прояв-

лятися порушенням функції нирок з легкою/помірною протеїнурією, в рідких випадках можлива гематурія [11]. На відміну від медикаментозно-індукованого ТІН IgG4-залежний ТІН переважно не супроводжується лейкоцитурією або появою лейкоцитарних циліндрів у сечі [13]. Нефротичний синдром не є характерним для IgG4-залежного ТІН, за його наявності слід запідозрити супутній МГН. У 60 % хворих із IgG4-залежним ТІН наявна гіпокомплементемія (зниження СН50, С3, С4), що не є характерним для IgG4-33 без ураження нирок. Повторне зниження рівня комплементу у хворих, у яких була гіпокомплементемія до початку терапії, асоціюється з можливим рецидивом IgG4-33Н. У 30 % пацієнтів можливе виявлення АНА в низьких титрах без специфічного спектра антитіл. Крім того, у 40 % хворих наявні периферична еозинофілія та підвищення сироваткового IgE [11].

Найпоширенішими проявами IgG4-залежного ТІН на КТ є множинні двосторонні вогнища низької щільності, переважно у кірковому шарі нирок, що спостерігаються у близько 40 % пацієнтів [10]. Розрізняють 4 основні КТ-патерни вогнищ при IgG4-залежному ТІН (рис. 1):

- 1) периферичні вузлики < 1 см у кірковому шарі (рис. 1А);
- 2) чіткі або малочіткі округлі вогнища (рис. 1Б);
- 3) клиноподібні вогнища (рис. 1В);
- 4) дифузні неоднорідні вогнища (рис. 1Г).

Іншим можливим проявом IgG4-залежного ТІН є потовщення ниркової миски (рис. 2А), що потребує диференціальної діагностики з піелонефритом, лім-

Таблиця 4. ACR/EULAR: класифікаційні критерії включення IgG4-33

Домен		Бали
Рівень IgG4	Вище за норму в < 2 разів	4
	Вище за норму в 2–5 разів	6
	Вище за норму в > 5 разів	11
Гістологічне та імуногістохімічне дослідження	Щільні лімфоцитарні інфільтрати (ЩЛІ)	4
	ЩЛІ + облітеруючий флебіт	6
	ЩЛІ + спіралеподібний фіброз	13
Слізні та великі слинні залози	Ураження однієї групи залоз	6
	Ураження двох і більше груп залоз	14
Грудна клітка і грудна аорта	Перибронховаскулярне та септальне потовщення	4
	Паравертебральні м'якотканні пучки у грудній клітці	10
Підшлункова залоза та біліарний тракт	Дифузне збільшення підшлункової залози (втрата часточкової будови)	8
	Дифузне збільшення підшлункової залози і капсулоподібний обідок зі зниженою щільністю	11
	Залучення підшлункової залози і біліарного тракту	19
Нирки	Гіпокомплементемія	6
	Потовщення ниркової миски або м'якотканні утворення	8
	Двосторонні вогнища низької щільності у кірковому шарі нирок	10
Заочеревинний простір	Дифузне потовщення стінки черевної аорти	4
	М'якотканні структури навколо клубових артерій або аорти нижче відходження ниркових артерій	8

Примітка: для встановлення діагнозу IgG4-33 необхідно ≥ 20 балів.

фоною, метастазами пухлин, емболічними ураженнями. У 20 % хворих спостерігається дифузне збільшення обох нирок (рис. 2В). Можливе також виявлення об'ємного пухлиноподібного утворення, що виходить за межі нирки та нагадує нирково-клітинну карциному (рис. 2Б) [10].

Для IgG4-залежного ТІН характерні класичні гістологічні ознаки IgG4-ЗЗ, хоча облітеруючий флебіт

спостерігається порівняно рідко. Типовими ознаками є зональний ТІН з інфільтрацією IgG4-позитивними клітинами, спіралеподібним фіброзом і атрофією каналців. Методом імуофлуоресцентної та електронної мікроскопії (ЕМ) виявляють відкладання депозитів імунних комплексів (ІК) у базальній мембрані (БМ) каналців (наведені переважно IgG, С3, С1q). Імуногістохімічне дослідження дозволяє виявити типові для

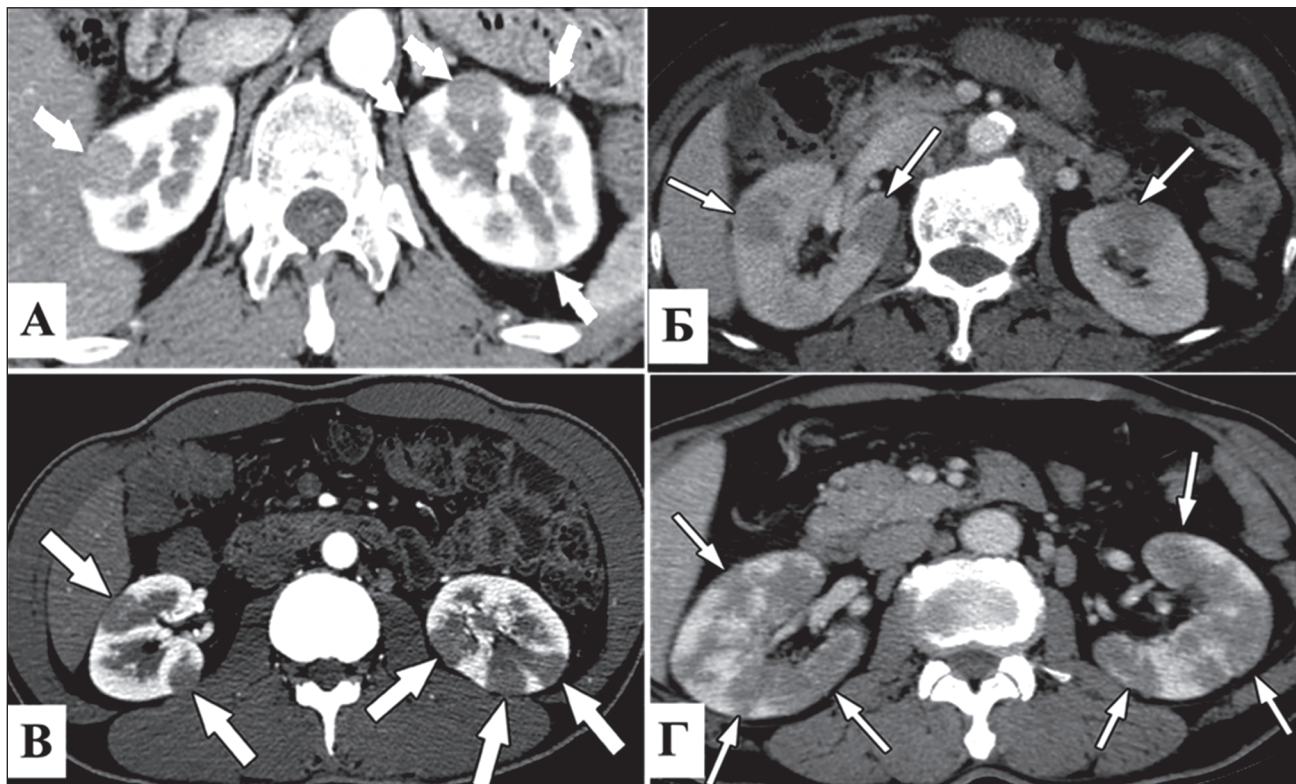


Рисунок 1. КТ-патерни вогнищ при IgG4-залежному ТІН: А — периферичні вузлики < 1 см у кірковому шарі; Б — чіткі або малочіткі округлі вогнища; В — клиноподібні вогнища; Г — дифузні неоднорідні вогнища [14]

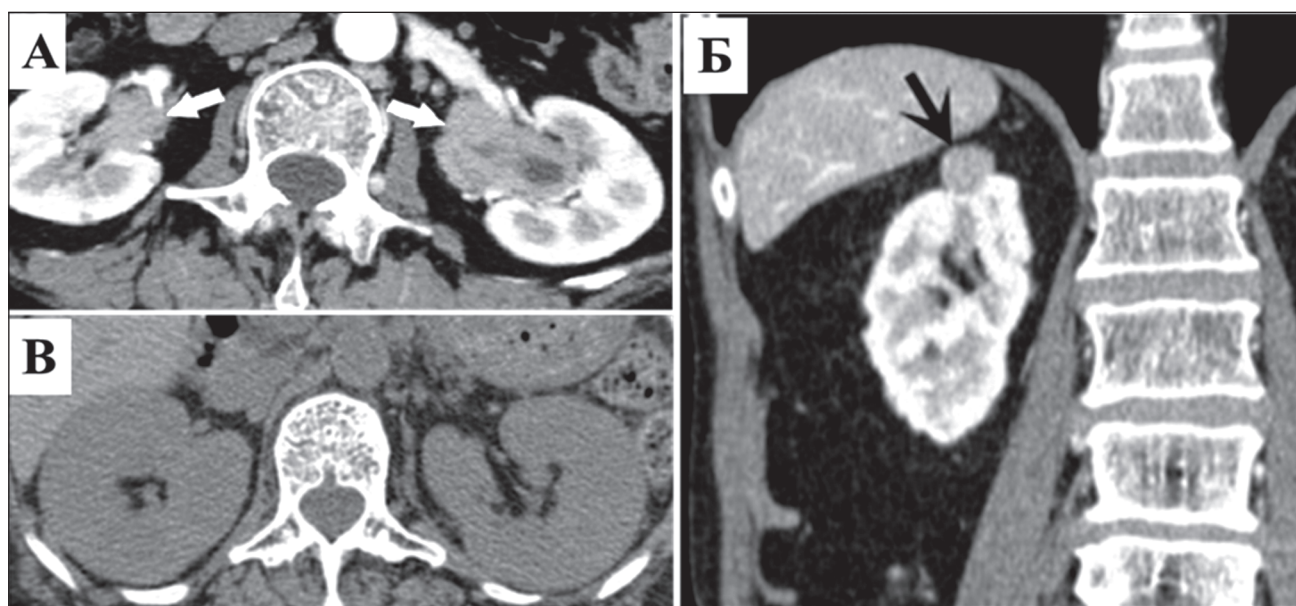


Рисунок 2. Інші КТ-ознаки IgG4-залежного ТІН: А — потовщення ниркової миски; Б — пухлиноподібне утворення у ділянці верхнього полюса нирки; В — дифузне збільшення нирок [12]

IgG4-33 зміни: співвідношення IgG4/IgG⁺ плазмоцитів > 40 %; кількість IgG4⁺-плазмоцитів > 10 в полі зору (п/з) [10].

Існує 2 види діагностичних критеріїв IgG-залежного ТІН, кожен з яких базується на гістологічних, візуалізаційних, серологічних і клінічних ознаках (табл. 5) [15].

Вторинний МГН є єдиним варіантом ураження клубочків нирок при IgG-33 і спостерігається приблизно у 7 % хворих з IgG4-33Н [10]. У 50 % пацієнтів наявний супутній ТІН (на відміну від ідіопатичного МГН). Вторинний МГН часто супроводжується нефротичним синдромом. При гістологічному дослідженні рідко спостерігаються лімфоплазмозитарна інфільтрація та спіралеподібний фіброз. При імунофлуоресцентному дослідженні та ЕМ виявляють субепітеліальні депозити мембранозного патерну (представлені переважно IgG4), при цьому відсутні депозити антитіл до рецепто-

ра секреторної фосфоліпази А2 (PLA2R), що важливо враховувати під час диференціальної діагностики первинного й IgG4-залежного МГН (табл. 6) [10].

Згідно з алгоритмом діагностики японських дослідників, наявність пошкодження нирок (зміни в загальному аналізі сечі, рентгенологічні прояви, зниження функції нирок) у поєднанні з підвищенням рівня загального сироваткового IgG/IgE або гіпокомплементацією є першим етапом, на якому слід запідозрити IgG4-33Н (рис. 3). Після виключення інших захворювань (системний червоний вовчак, системні васкуліти) необхідно підтвердити підвищення рівня IgG4 у сироватці крові. Наступним етапом є оцінка характерних рентгенологічних і гістологічних проявів. У пацієнтів з неможливістю проведення біопсії нирки діагноз IgG4-33Н базується на основі типових рентгенологічних проявів за умови гістологічно підтвердженого IgG4-залежного ураження інших органів [11].

Таблиця 5. Критерії IgG4-залежного ТІН [15]

Критерій	Критерії клініки Мейо	Критерії Японського товариства нефрологів
Гістологічний	> 10 IgG4 ⁺ -плазмоцитів у п/з (обов'язковий критерій); депозити ІК в БМ каналців за даними імунофлуоресценції, імуногістохімії та/або ЕМ	Щільні лімфоплазмозитарні інфільтрати з > 10 IgG4 ⁺ -плазмоцитів у п/з та/або співвідношення IgG4/IgG ⁺ > 40 %; спіралеподібний фіброз
Візуалізаційний	Невеликі периферичні вузлики низької щільності у кірковому шарі, круглі/клиноподібні вогнища або дифузне неоднорідне ураження	Множинні вогнища низької щільності, дифузне збільшення нирок, гіповаскулярний солітарний вузол, потовщення ниркової миски
Серологічний	Підвищення IgG4 або IgG	Підвищення IgG4 або IgG
Клінічні ознаки	–	Клінічні/лабораторні ознаки ураження нирок
Ураження інших органів	Ознаки IgG4-33 в інших органах	Ознаки IgG4-33 в інших органах
Визначений IgG4-залежний ТІН	Гістологічний критерій + ≥ 1 інший критерій	Гістологічний критерій + ≥ 2 інші критерії

Таблиця 6. Диференціальна діагностика первинного й IgG4-залежного МГН [16]

		Первинний МГН	IgG4-залежний МГН
Клінічні прояви		Часто без ураження інших систем органів	Полісистемне ураження (запалення слізних і слинних залоз, панкреатит)
Лабораторні тести	Функція нирок	Часто в нормі	Переважно порушена
	Сироватковий IgG4	Часто не підвищений	Часто підвищений
	Сироватковий IgE	Часто в нормі	Часто підвищений
	PLA2R	Часто позитивний	Негативний
Гістологічні ознаки	Підтипи IgG	Різноманітні	Переважно IgG4
	Зміни в інтерстиції	Без плазмоклітинної інфільтрації та часто без ураження інтерстицію	З плазмоклітинною інфільтрацією та часто з ураженням інтерстицію
Схема лікування	Початкова доза ГК	Переважно 1–2 мг/кг/добу	Переважно низькі і середні дози (не більше 30–40 мг/добу)
	Відміна ГК	Поступове зниження і відміна при нормалізації стану	Необхідна підтримуюча терапія

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 болювого синдрому й анурії (рис. 4А). IgG4-залежний аортит зазвичай має безсимптомний перебіг і може дебютувати розривом аневризми аорти. Характерною ознакою IgG4-залежного аортиту, за даними контрастної КТ, є кругове потовщення артеріальної стінки, що обумовлено запаленням і склерозом адвентиції (рис. 4Б), та накопичення 18-фтордезоксиглюкози за даними ПЕТ [6].

Особливості лікування IgG4-33Н

Тактика ведення хворих з IgG4-33Н загалом відображає принципи лікування IgG4-33 [4, 18–22]. Навіть субклінічне ураження нирок може призвести до тяжких необоротних ушкоджень протягом кількох місяців і тому потребує негайного лікування. У деяких випадках виникає потреба в терміновому хірургічному втручанні, зокрема при обструкції сечоводів [6].

ГК є препаратами першої лінії для індукції ремісії у всіх хворих з IgG4-33Н за відсутності протипоказань. Здебільшого для стартової терапії використовують преднізолон в дозі 0,6 мг/кг на добу. Відповідь на

терапію ГК зазвичай спостерігається протягом кількох тижнів: знижується рівень сироваткового креатиніну, підвищується концентрація комплементу та нормалізується рівень IgG4. Цікаво, що відповідь на терапію ГК не корелює з гістологічним патерном, оскільки, за даними клініки Мейо, навіть у пацієнтів з вираженим інтерстиційним фіброзом була хороша відповідь на лікування ГК [21]. У хворих з початковими проявами IgG4-залежного ТІН після успішного лікування ГК рентгенологічні зміни часто повністю зникають без рубцювання чи атрофії [12]. Однак у значній кількості пацієнтів навіть після успішного лікування може виникати вогнищева або дифузна атрофія кіркового шару нирок (рис. 5). Якщо на момент початку лікування швидкість клубочкової фільтрації становить < 60 мл/хв, функція нирок відновлюється лише частково (переважно в перший місяць, а потім утримується на одному рівні). Описані випадки розвитку термінальної стадії ниркової недостатності, що потребувало замісної ниркової терапії [12]. У близько 30 % пацієнтів після припинення лікування ГК виникають рецидиви, тому японські дослідники рекомендують постійну підтримуючу терапію ГК [12]. Предикторами рецидивів є повторна поява гіпокомплементемії [12], протеїнурії, підвищених рівнів IgG4, IgE, циркулюючих еозинофілів [20–21].

Експертні думки залишаються невизначеними щодо питання, чи слід застосовувати імуносупресивні засоби в індукційній і підтримуючій терапії, окрім ГК.

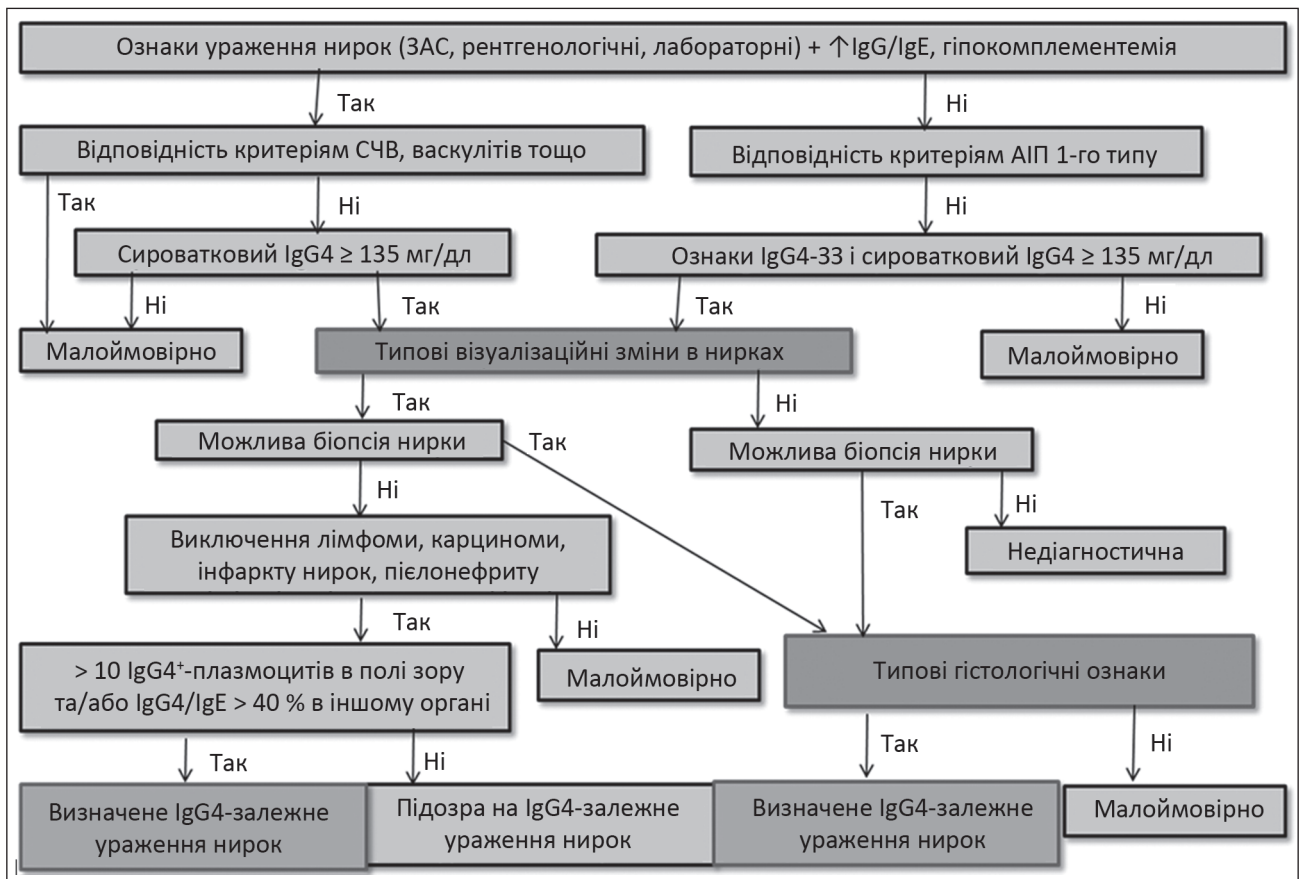


Рисунок 3. Діагностичний алгоритм IgG4-33Н [11]

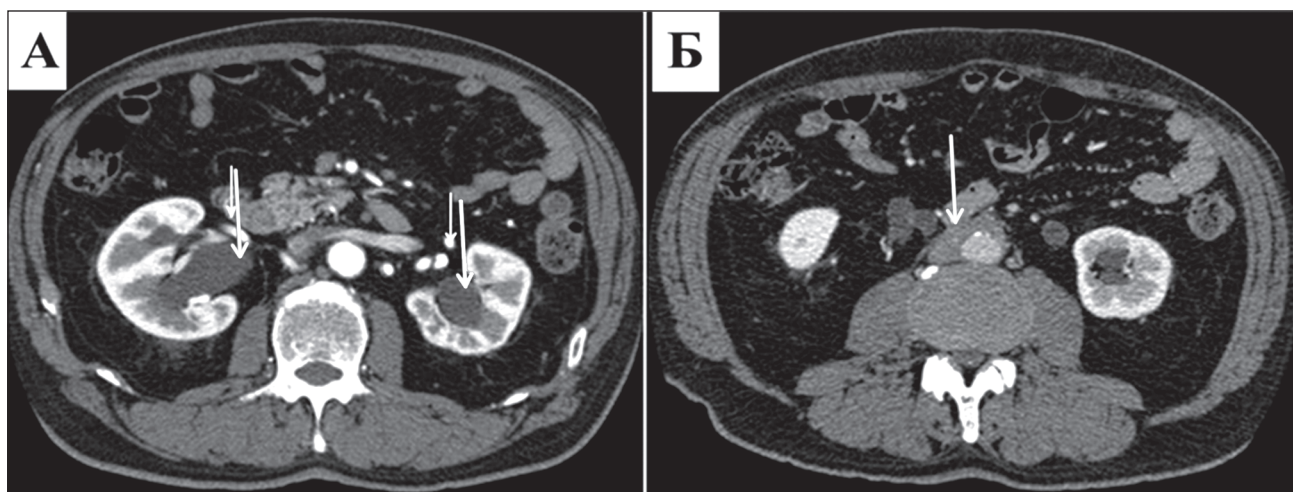


Рисунок 4. КТ-ознаки РПФ при IgG4-33: А — двосторонній гідронефроз; Б — м'якотканинне утворення навколо черевної аорти [17]

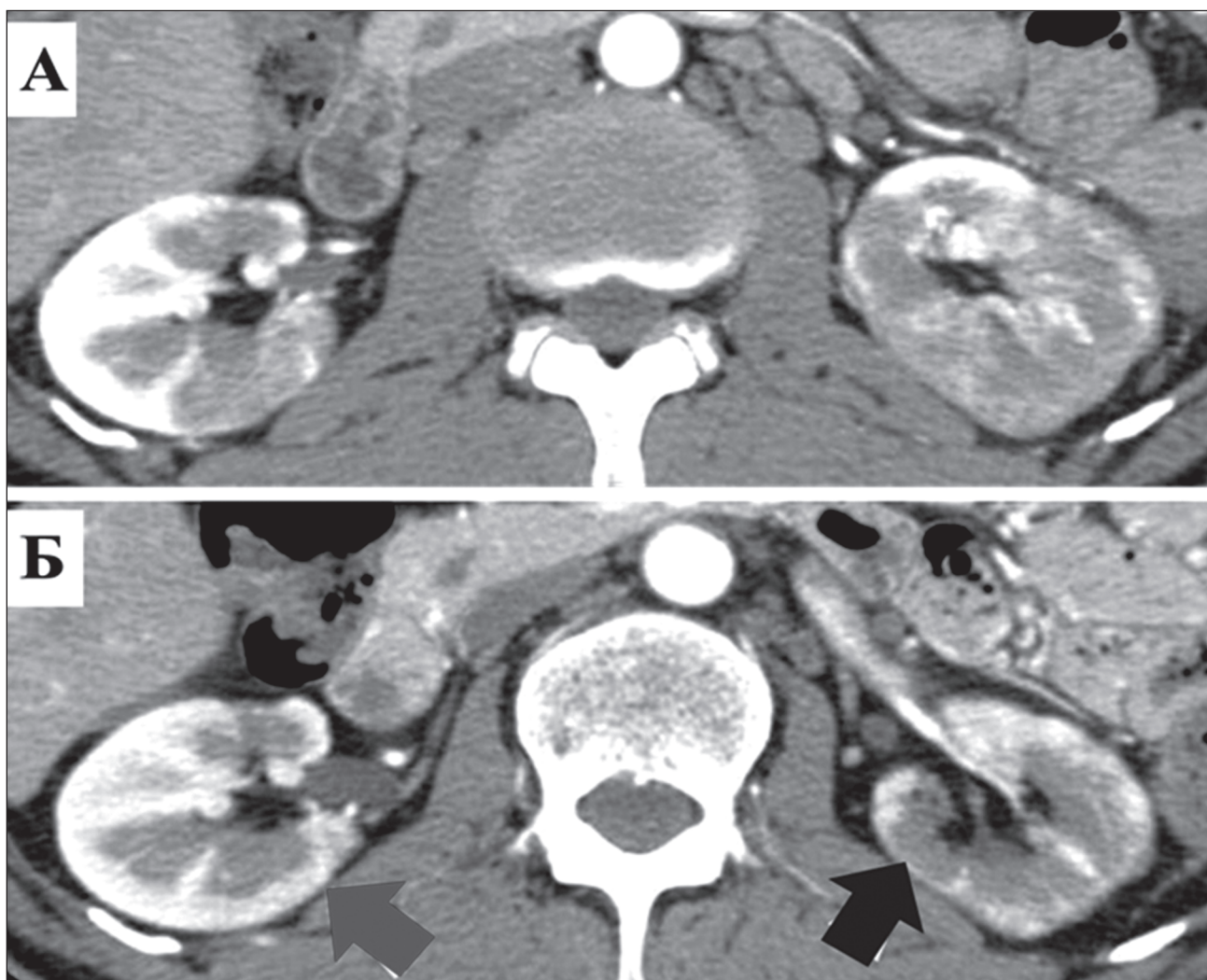


Рисунок 5. Зміна візуалізаційних проявів IgG4-33Н під час терапії ГК: А — множинні вогнища низької щільності в обох нирках; Б — через 2 місяці після початку терапії ГК: повне зникнення вогнищ низької щільності без атрофії в лівій нирці (сіра стрілка), поява атрофічних рубців у правій нирці (чорна стрілка) [13]

Згідно з консенсусними рекомендаціями, використання імуносупресорів доцільне у випадках, коли доза ГК не може бути знижена через постійно високу активність захворювання. Серед цитостатиків для лікування IgG4-33 використовують азатіоприн, мікофенолату мофетил, метотрексат, 6-меркаптопурин, такролімус і циклофосфамід. Проте ефективність цих препаратів не була оцінена в проспективних дослідженнях [9].

У хворих з рецидивним перебігом IgG4-33Н або при стероїдорезистентності можливе застосування ритуксимабу (інгібітор CD20+ В-лімфоцитів; RTX) [20–23]. За даними M. Ebbo et al. (2017), клінічна відповідь була отримана у 93,5 % пацієнтів з IgG4-33 через місяць після початку терапії RTX. Наприкінці дослідження відміна ГК була досягнута у 51,5 % пацієнтів; середня підтримуюча доза ГК становила $9,6 \pm 9,3$ мг/добу. Проте протягом середнього періоду спостереження ($24,8 \pm 21,0$ міс.) у 41,9 % пацієнтів відбувся рецидив захворювання через 19 ± 11 міс. після припинення терапії RTX. Натомість підтримуюча терапія RTX вірогідно сприяла тривалішому безрецидивному періоду ($p = 0,02$) [24]. І хоча результати останніх досліджень є перспективними, досі відсутній консенсус щодо дозування та частоти застосування RTX при IgG4-33Н.

Висновки

Отже, ураження нирок є одним із найчастіших проявів IgG4-33. Клінічна картина на початку захворювання часто невиражена, тому важлива роль у встановленні діагнозу належить інструментальним методам дослідження. Зокрема, типовими КТ-ознаками IgG4-33Н є множинні двосторонні вогнища низької щільності у кірковому шарі, потовщення ниркової миски, дифузне збільшення обох нирок, а також виявлення об'ємного пухлиноподібного утворення. Ураження нирок при IgG4-33 часто супроводжується гіпокомплементемією, підвищенням сироваткового IgG4, IgE, периферичною еозинофілією. Для IgG4-33Н характерна хороша відповідь на терапію ГК, проте навіть незначна затримка в лікуванні може призвести до виникнення тяжких необоротних ушкоджень ниркової тканини.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці цієї статті.

References

- Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan;79(1):77–87. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216561.
- Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum.* 2012 Oct;64(10):3061–3067. doi:10.1002/art.34593.
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol.* 2012 Feb;22(1):21–30. doi:10.1007/s10165-011-0571-z.
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Jul;67(7):1688–1699. doi:10.1002/art.39132.
- Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:358371. doi:10.1155/2012/358371.
- Yaremenko OB, Kolyadenko DI, Petelytska LB. IgG4-related disease: current status of the problem and description of the case report. *Ukrainian Journal of Rheumatology.* 2019;(75):10–19. (in Ukrainian).
- Sebastian A, Sebastian M, Misterska-Sk ra M, et al. The variety of clinical presentations in IgG4-related disease in Rheumatology. *Rheumatol Int.* 2018 Feb;38(2):303–309. doi:10.1007/s00296-017-3807-1.
- Sedhom R, Sedhom D, Strair R. IgG4-related disease: a mini-review. *J Rare Dis Res Treat.* 2017;2(2):18–23. doi:10.29245/2572-9411/2017/2.1089.
- Weindorf SC, Frederiksen JK. IgG4-Related Disease: A Reminder for Practicing Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 2017 Nov;141(11):1476–1483. doi:10.5858/arpa.2017-0257-RA.
- Cortazar FB, Stone JH. IgG4-related disease and the kidney. *Nat Rev Nephrol.* 2015 Oct;11(10):599–609. doi:10.1038/nrneph.2015.95.
- Saeki T, Kawano M. IgG4-related kidney disease. *Kidney Int.* 2014 Feb;85(2):251–257. doi:10.1038/ki.2013.393.
- Kawano M, Yamada K. IgG4-Related Kidney Disease and IgG4-Related Retroperitoneal Fibrosis. *Semin Liver Dis.* 2016 Aug;36(3):283–290. doi:10.1055/s-0036-1584316.
- Kawano M, Saeki T. IgG4-related kidney disease--an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015 Mar;24(2):193–201. doi:10.1097/MNH.000000000000102.
- Oh JW, Rha SE, Choi MH, Oh SN, Youn SY, Choi JI. Immunoglobulin G4-related Disease of the Genitourinary System: Spectrum of Imaging Findings and Clinical-Pathologic Features. *Radiographics.* 2020 Sep-Oct;40(5):1265–1283. doi:10.1148/rg.2020200043.
- Salvadori M, Tsalouchos A. Immunoglobulin G4-related kidney diseases: An updated review. *World J Nephrol.* 2018 Jan 6;7(1):29–40. doi:10.5527/wjn.v7.i1.29.
- Zhang NN, Wang YY, Kong LX, Zou WZ, Dong B. IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) with membranous nephropathy as its initial manifestation: report of one case and literature review. *BMC Nephrol.* 2019 Jul 16;20(1):263. doi:10.1186/s12882-019-1419-6.
- Fujimori N, Ito T, Igarashi H, et al. Retroperitoneal fibrosis associated with immunoglobulin G4-related disease. *World J Gastroenterol.* 2013 Jan 7;19(1):35–41. doi:10.3748/wjg.v19.i1.35.
- Eroglu E, Sipahioglu MH, Senel S, et al. Successful treatment of tubulointerstitial nephritis in immunoglobulin G4-related disease with rituximab: A case report. *World J Clin Cases.* 2019 Aug 26;7(16):2309–2315. doi:10.12998/wjcc.v7.i16.2309.
- Nada R, Ramachandran R, Kumar A, et al. IgG4-related tubulointerstitial nephritis: A prospective analysis. *Int J Rheum Dis.* 2016 Jul;19(7):721–729. doi:10.1111/1756-185X.12675.
- Pradhan D, Pattnaik N, Silowash R, Mohanty SK. IgG4-related kidney disease--A review. *Pathol Res Pract.* 2015 Oct;211(10):707–711. doi:10.1016/j.prp.2015.03.004.

21. Boffa JJ, Esteve E, Buob D. Renal involvement in IgG4-related disease. *Presse Med.* 2020 Apr;49(1):104017. doi:10.1016/j.lpm.2020.104017.

22. Mann S, Seidman MA, Barbour SJ, Levin A, Carruthers M, Chen LY. Recognizing IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Can J Kidney Health Dis.* 2016 Jul 17;3:34. doi:10.1186/s40697-016-0126-5.

23. Teng F, Lu H, Zheng K, et al. Urinary System Manifestation of IgG4-Related Disease: Clinical, Laboratory, Radiological, and

Pathological Spectra of a Chinese Single-Centre Study. *J Immunol Res.* 2020 Jul 3;2020:5851842. doi:10.1155/2020/5851842.

24. Ebbo M, Grados A, Samson M, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One.* 2017 Sep 15;12(9):e0183844. doi:10.1371/journal.pone.0183844.

Отримано/Received 05.03.2021

Рецензовано/Revised 19.03.2021

Прийнято до друку/Accepted 25.03.2021 ■

Information about authors

O.B. Iaremenko, MD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: o.b.iaremenko@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-2095-5819

D.I. Koliadenko, PhD student, Assistant professor at the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: daria.koliadenko@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-9562-9367

O.B. Iaremenko, D.I. Koliadenko

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

IgG4-related kidney disease

Abstract. IgG4-related disease (IgG4-RD) is an immune-mediated fibro-inflammatory disease characterized by the formation of sclerotic tumor-like masses with dense lymphoplasmacytic infiltrates containing a significant number of IgG4-plasma cells. IgG4-RD is characterized by a wide range of clinical manifestations since the disease can involve almost any organ. Renal damage is observed in about 15 % of patients with IgG4-RD. The article presents a review of data about clinical manifestations of IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD), specific features of diagnosis, and modern treatment approaches. The review of scientific publications was conducted in the international electronic scientometric database PubMed using keywords “IgG4-related kidney disease”, “IgG4-RKD radiographic findings”, “IgG4-related tubulointerstitial nephritis”, “IgG4-related membranous glomerulonephritis” over the period 2012–2020. The most common renal lesions in IgG4-RD are tubulointerstitial nephritis and membranous glomerulonephritis. They occur predominantly in older males. At the time of diagnosis, patients mostly already have

concomitant extrarenal manifestations of IgG4-RD (sialadenitis, pancreatitis, lymphadenopathy). The clinical picture is usually vague, although nephrotic syndrome and chronic renal failure may occur. Typical manifestations of IgG4-RKD on CT are multiple low-dense foci, thickening of the renal pelvis, diffuse kidney enlargement. Renal involvement in IgG4-RD is often accompanied by low levels of complement. Early detection and treatment of IgG4-RKD are extremely important due to the increase in morbidity and mortality due to the development of chronic kidney disease. Glucocorticoids (GC) are first-line drugs for IgG4-RD. Despite a good response to GC, even a slight delay in treatment can lead to the development of renal tissue atrophy. The use of immunosuppressive drugs is advisable in cases when the dose of GC cannot be reduced due to the constantly high activity of the disease. Rituximab (a CD20+ B-lymphocyte inhibitor) may be used in patients with a recurrent course of IgG4-RKD.

Keywords: IgG4-related disease; kidneys; tubulointerstitial nephritis; membranous glomerulonephritis; review

Яременко О.Б., Коляденко Д.И.

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, г. Київ, Україна

Поражение почек при IgG4-зависимом заболевании

Резюме. IgG4-зависимое заболевание (IgG4-ЗЗ) — это иммуноопосредованное фиброзно-воспалительное заболевание, характеризующееся образованием склеротических опухолевидных масс с плотными лимфоплазмацитарными инфильтрациями, содержащими значительное количество IgG4-плазматических клеток. Для IgG4-ЗЗ характерен широкий спектр клинических проявлений, поскольку болезнь может вовлекать практически любой орган. Поражение почек наблюдается у около 15 % больных IgG4-ЗЗ. В статье представлен обзор литературных данных о клинических проявлениях IgG4-зависимого заболевания почек (IgG4-ЗЗП), особенностях диагностики и современных подходах к лечению. Обзор научных публикаций проводился в международной электронной наукометрической базе данных PubMed по ключевым словам «IgG4-related kidney disease», «IgG4-RKD radiographic findings», «IgG4-related tubulointerstitial nephritis», «IgG4-related membranous glomerulonephritis» за период 2012–2020 гг. Наиболее распространенными формами поражения почек при IgG4-ЗЗ являются тубулоинтерстициальный нефрит и мембранозный гломерулонефрит. Болеют чаще мужчины старшего возраста. На момент установления диагноза у пациентов преимущественно уже имеются сопутствующие экстраренальные

проявления IgG4-ЗЗ (сиалоаденит, панкреатит, лимфаденопатия). Клиническая картина, как правило, невыраженная, хотя могут иметь место нефротический синдром и хроническая почечная недостаточность. Типичными проявлениями IgG4-ЗЗП на компьютерной томографии являются множественные очаги низкой плотности, утолщение почечной лоханки, диффузное увеличение почек. Заболевание почек при IgG4-ЗЗ часто сопровождается низким уровнем комплемента. Своевременное выявление и лечение IgG4-ЗЗП является чрезвычайно важным из-за увеличения заболеваемости и смертности в результате развития хронической болезни почек. Глюкокортикоиды (ГК) являются препаратами первой линии при IgG4-ЗЗ. Несмотря на хороший ответ на терапию ГК, даже незначительная задержка в лечении может привести к развитию атрофии почечной ткани. Использование иммуносупрессоров целесообразно в случаях, когда доза ГК не может быть снижена из-за постоянно высокой активности заболевания. У больных с рецидивирующим течением IgG4-ЗЗП возможно применение ритуксимаба (ингибитор CD20+ В-лимфоцитов).

Ключевые слова: IgG4-зависимое заболевание; почки; тубулоинтерстициальный нефрит; мембранозный гломерулонефрит; обзор