

Д.Г. Рекалов^{1, 2}
І.О. Данюк^{1, 2}

¹Запорізький державний
медичний університет

²КЗ «Запорізька обласна
клінічна лікарня» ЗОР

Ключові слова: IgG4, IgG4-
асоційоване захворювання.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК IgG4-АСОЦІЙОВАНОГО УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ ТА ВИБІР ОПТИМАЛЬНОЇ ЛІКУВАЛЬНОЇ СТРАТЕГІЇ

Актуальність. IgG4-асоційоване захворювання — це група рідкісних хвороб, що характеризуються запальною інфільтрацією різних органів переважно IgG4-позитивними плазмодитами, з розвитком фіброзу тканин та підвищенням концентрації IgG4 у крові. Описані випадки ураження майже всіх органів і тканин при цьому захворюванні. **Мета:** представити рідкісний клінічний випадок ізольованого IgG4-асоційованого ураження органів дихання. **Матеріали і методи.** У статті описано клінічний випадок захворювання у 57-річної жінки, яка звернулася до ревматологічного відділення КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» зі скаргами на постійний кашель з відходженням мокротиння білого кольору, незначне кровохаркання, задишку, підвищення температури тіла до 38 °С. В анамнезі — персистуюча кропив'янка з дитинства. При лабораторному дослідженні виявлено підвищення вмісту С-реактивного білка (30,7 мг/л), IgE (1872 МЕ/мл) та IgG4 (2080 мг/л) у сироватці крові. Комп'ютерна томографія органів грудної та черевної порожнини виявила збільшення паратрахеальних та біфуркаційних лімфатичних вузлів, вузликотипні зміни в паренхімі легень та фіброз бронхіального дерева. Біопсія уражених тканин встановила, що стінка бронхів вистлана метаплазованим плоским епітелієм з ознаками грануляційного запалення, масивною лімфоцитарно-плазмодитарною інфільтрацією та осередками фіброзу в підслизовому шарі. Також було виключено туберкульоз, саркоїдоз та системний васкуліт. **Результати.** Використовуючи критерії К. Okazaki та співавторів (2006), у хворої діагностовано IgG4-асоційоване ураження органів дихання. Серед критеріїв діагнозу у пацієнтки були наявні характерні морфологічні зміни в органах дихання (субплевральний вузлик в 1/2 сегменті лівої легені, збільшення паратрахеальних та біфуркаційних лімфатичних вузлів), підвищення вмісту IgG4 у крові (>135 мг/дл) і типова гістологічна картина уражених тканин (лімфоцитарно-плазмодитарна інфільтрація, осередки фіброзу в підслизовому шарі). За відсутності поліорганного ураження та при помірному ступені активності хвороби індукція ремісії була досягнута застосуванням преднізолону в дозі 20 мг/добу перорально, а для забезпечення тривалого контролю над хворобою оптимальною виявилася комбінація преднізолону 7,5 мг/добу перорально та метотрексату 15 мг/тиж перорально.

ВСТУП

IgG4-асоційоване захворювання (IgG4-A3) — із групи рідкісних хвороб, що характеризуються запальною інфільтрацією різних органів переважно IgG4-позитивними плазмодитами, з розвитком фіброзу тканин та підвищенням концентрації IgG4 у крові.

Описані випадки ураження майже всіх органів і тканин при цьому захворюванні. Але найчастіше виявляють IgG4-асоційований панкреатит, IgG4-асоційований сіалоаденіт, IgG4-асоційоване ура-

ження орбіти та IgG4-асоційований ретроперитонеальний фіброз, що часто призводить до періартеріїту, ураження нирок та уретри (Yamamoto M. et al., 2006; Masaki Y. et al., 2008; 2009; Kim H.M. et al., 2010).

IgG4-A3 виявляють переважно у віці 50–70 років, найчастіше у чоловіків (зі співвідношенням до жінок 2,8:1) (Umehara H. et al., 2012). Характерними ознаками хвороби є пухлиноподібний набряк уражених органів, лімфоплазмодитарна інфільтрація тканин з переважанням IgG4-позитивних плаз-

матичних клітин та CD4-позитивних Т-лімфоцитів, невелика еозинофілія тканин, облітеруючий флебіт, 60–70% підвищення IgG4 у крові (також є IgG4-негативний тип хвороби), плазмобласти в циркулюючій крові, підвищення вмісту IgE, еозинофілія периферичної крові.

Патогенез до кінця не зрозумілий, патогенетична роль IgG4 продовжує обговорюватися. IgG4 — це бівалентний блокуючий імуноглобулін, який не фіксує комплемент, не зв'язується з Fcγ-рецепторами та виступає найчастіше як імунomodulatory, а не як запальне антитіло. Концентрація IgG4 у здорової людини становить в середньому 0,35–0,51 мг/мл та до 4% загального вмісту всіх підкласів імуноглобулінів класу G (Лисенко Г.І. та співавт., 2013). Підвищення IgG4 спостерігається не тільки при IgG4-A3, але й у разі бактеріальних (хламідійна інфекція), вірусних (гепатит В, вірус Епштейна — Барр) та паразитарних (ехінокок, аскаридоз) інфекціях. Відомо, що цей підклас імуноглобулінів (разом з IgE) відіграє значну роль у патогенезі atopічних захворювань (бронхіальної астми, atopічної екземи, бульозних дерматитів) (Василенко В.В. та співавт., 2017).

Захворювання має ознаки як аутоімунної, так і алергічної патології. Так, у деяких хворих виявляються аутоантитіла (антинуклеарний фактор, ревматоїдний фактор, антитіла до лактоферину та ангідрози) (Masaki Y. et al., 2009; 2014). Наявність алергічного компонента у хворих на IgG4-A3 підтверджує той факт, що у близько 40% пацієнтів відзначають atopічний дерматит, бронхіальну астму, еозинофілію, підвищення IgE або Th2-цитокінів у крові. Можливо, Th2-цитокіни (інтерлейкін-4 та ін.) відіграють значну роль у збільшенні синтезу IgG4 (Zen Y. et al., 2007). Деякі дослідження продемонстрували роль CD4⁺-цитотоксичних лімфоцитів, клональна інфільтрація яких спостерігається у хворих з IgG4-A3. Відомо, що цей тип лімфоцитів синтезує ряд прозапальних цитокінів (інтерферон-гамма, інтерлейкін-1 тощо), що є потенційними факторами фіброзу (Mattoo H. et al., 2016). Однак до кінця не встановлено, який саме фактор активує ті чи інші популяції Т-лімфоцитів. Ізольоване ураження одного органа при IgG4-A3 трапляється рідко. Частіше виникає поєднання різних проявів та комбінацій. IgG4-A3 має бути виключено у хворого з ознаками панкреатиту неясного походження, склерозуючого холангіту, двобічного збільшення слинних залоз, псевдопухлини орбіти або слинних залоз, ретроперитонеального фіброзу.

Загальні діагностичні критерії IgG4-A3 (Okazaki K. et al., 2006):

1. Дифузне/фокальне/пухлиноподібне збільшення в ≥1 органі.

2. Підвищення вмісту IgG4 у сироватці крові >135 мг/дл.

3. Гістологічні ознаки:

а) значна інфільтрація лімфоцитами і плазмочитами з фіброзом без нейтрофільної інфільтрації;

б) значна кількість IgG4-позитивних клітин в інфільтраті (>10 у полі зору) та/чи співвідношення IgG4-/IgG-позитивних клітин >40%;

с) муароформний фіброз;

д) облітеруючий флебіт.

Діагноз встановлюється за наявності критеріїв: 1 + 2; 1 + 3 (a/b); 2 + 3 (a/b); 3 (a, b, c, d).

Важливо відзначити, що збільшення IgG4-експресуючих клітин у тканинах або підвищення вмісту IgG4 у сироватці крові не є абсолютно специфічною ознакою IgG4-A3. Важливим для діагностики є співвідношення IgG4/IgG при гістологічному дослідженні уражених тканин. Тому критерії К. Okazaki (2006) доповнюються **критеріями MOLPS (2008)**, що включають:

1. Збільшення IgG4 у крові >135 мг/дл та

2. Співвідношення IgG4-/IgG-плазматичних клітин >40% при гістологічному дослідженні уражених тканин з ознаками типового фіброзу чи склерозу.

Для встановлення діагнозу необхідна наявність обох критеріїв (Masaki Y. et al., 2008). Диференційний діагноз проводиться із саркоїдозом, гранулематозом із поліангіттом, лімфомою, карциномою, хворобою Кастелмана.

УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ ПРИ IgG4-A3

При IgG4-A3 органів дихання можуть уражатися дихальні шляхи (фіброз бронхіального дерева, в деяких випадках із формуванням трахеобронхіального стенозу), легенева паренхіма (вузлики або інтерстиціальна пневмонія, псевдопухлина легень, бронхоектази), плевра (щільні вузли або плеврит) та середостіння, в тому числі лімфатичні вузли (лімфаденопатія чи фіброзуючий медіастиніт) (Shrestha B. et al., 2009; Zen Y. et al., 2009a; Ryu J.H. et al., 2012). До симптомів, що супроводжують ураження легеневої системи при IgG4-A3, відносять лихоманку, втрату маси тіла, кашель, кровохаркання, задишку, ознаки плевриту, біль у грудній клітці залежно від локалізації ураження. Та у близько 50% хворих симптоми ураження органів дихання можуть бути відсутніми.

Типовими рентгенологічними змінами у хворих на IgG4-A3 є посилення легеневого малюнка за рахунок бронховаскулярного фіброзу, вогнища нодулярного склерозу, симптом «матового скла», потовщення плеври, інтерстиціальний фіброз та лімфаденопатія. При лабораторному дослідженні можливе виявлення антинуклеарного фактора, ревматоїдного фактора та збільшення вмісту С-реактивного білка. Діагноз IgG4-A3 органів дихання переважно встановлюють за наявності підвищення IgG4 у крові й типової гістологічної картини при виконанні біопсії уражених тканин (масивна лімфоцитарна та плазмочитарна інфільтрація тканин, ділянки фіброзу та облітеруючого флебіту, еозинофілія тканин). При дослідженні плеврального випоту виявляють лімфоцитоз та підвищення вмісту IgG4 (Zen Y. et al., 2009b).

Ізольоване ураження дихальної системи при IgG4-A3 відзначають рідко. Частіше спостерігається мультиорганний варіант ураження (Zen Y., Nakamura Y., 2010; 2011). Так, Y. Fujinaga та співавтори (2010) у своєму дослідженні показали, що ура-

ження органів дихання виявляється у 54% хворих на аутоімунний панкреатит I типу.

Стандарти лікування IgG4-A3 до кінця не розроблені. Терапія першої лінії — глюкокортикостероїди (ГКС), однак режими їх застосування досі не стандартизовані. ГКС на сьогодні вважаються найефективнішими препаратами фази індукційного лікування. Згідно з рекомендаціями щодо лікування IgG4-A3 (Khosroshahi A. et al., 2015) початкова доза преднізолону має становити 30–40 мг/добу для індукції ремісії. Нижчі дози можуть бути призначені при легкому ступені тяжкості хвороби за відсутності поліорганного ураження (Hart P.A. et al., 2013; Kamisawa T. et al., 2013). Більшість експертів рекомендують призначення ГКС в індукційній дозі протягом 2–4 тиж з поступовим зниженням дози по 10 мг кожні 14 днів. Після досягнення дози 20 мг рекомендується сповільнення процесу зниження дози — по 5 мг кожні 2 тиж (Kamisawa T. et al., 2009). Але при цьому частота рецидивів захворювання на фоні зниження початкової дози ГКС залишалася високою — 10–67%. Тому японські експерти рекомендують застосування ГКС у низьких дозах (2,5–5 мг/добу преднізолону) протягом 3 років, що значно знижує ризик рецидиву хвороби (Kamisawa T. et al., 2013). Крім того, ризик загострення хвороби знижує комбінація ГКС із цитостатиками: азатиоприном, мікофенолатом, метотрексатом, такролімусом та циклофосфамідом (Bosco J.J., 2013; Hart P.A. et al., 2013; Vuchter M. et al., 2014; Сокіл Є.В., Васильєв В.І., 2016). Найвищу ефективність серед цитотоксичних препаратів продемонстрував метотрексат, який пригнічує активність цитотоксичних Т-лімфоцитів та фібробластів (Della-Torre E. et al., 2015).

Ритуксимаб ефективний та перспективний препарат для лікування пацієнтів із IgG4-A3, особливо у разі рецидивуючого перебігу захворювання або при рефрактерності до ГКС чи базових препаратів. Однак його можна застосовувати також як стартову терапію, особливо при неможливості застосування ГКС у високих дозах (Khosroshahi A. et al., 2010; 2011; 2015; Hart P.A. et al., 2013).

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Хвора С., 57 років, звернулася до відділення ревматології з центром імунобіологічної терапії КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР зі скаргами на постійний кашель із відходженням мокротиння білого кольору, незначне кровохаркання, задишку, підвищення температури тіла до 38 °С. Із анамнезу відомо, що хвора в дитинстві мала алергічні реакції з ураженням шкірних покривів нижніх кінцівок за типом кропив'янки, що загострювалася навесні та влітку. У 30-річному віці захворювання стало прогресувати — алергічна реакція почала поширюватися на тулуб та верхні кінцівки. Хвора багаторазово обстежувалася в алерголога. За весь час проявів алергічних реакцій у хворой спостерігалася стійке підвищення вмісту IgE у сироватці крові (до 1000 МО/мл) та періодична помірна еозинофілія (до 8%). Для лікування

на період загострення хворій призначали ГКС коротким курсом, антигістамінні препарати — з позитивним ефектом. В осінній та зимовий період алергічні прояви були мінімальними.

Клінічна картина захворювання почала змінюватися влітку 2018 р., коли хвора почала відзначати підвищення температури тіла до 38 °С, лихоманку та появу сухого кашлю. Через 1 міс від появи перших симптомів хвороби у хворой з'явилося незначне кровохаркання та відходження мокротиння. Пацієнтці проведена комп'ютерна томографія органів грудної, черевної порожнини, заочеревинного простору та органів малого таза (18.09.2018). У ½ сегменті лівої легені виявлено субплевральний вузлик до 5 мм у діаметрі, а також збільшення нижнього паратрахеального лімфатичного вузла справа до 9,5 мм та двох біфуркаційних до 14×21 мм. З боку інших систем органів патології не виявлено. При лабораторному обстеженні виявлено підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) до 35 мм/год, вмісту С-реактивного білка до 26,5 мг/л, різке збільшення IgE (2240,4 МО/мл) та позитивний квантифероновий тест.

У грудні 2018 р. хворій повторно проведена комп'ютерна томографія органів грудної клітки. Виявлено незначне збільшення ще одного паратрахеального вузла справа до 10 мм, а також негативна динаміка з боку біфуркаційних (збільшення до 16×22 мм). Від проведення відкритої біопсії збільшених лімфатичних вузлів хвора відмовилася.

Для виключення туберкульозного процесу в січні 2019 р. хворій проведено бронхоскопію з біопсією стінки бронха. Висновок біопсії: стінка бронхів вистелена метаплазованим плоским епітелієм, ознаки грануляційного запалення, масивна лімфоцитарно-плазмоцитарна інфільтрація та осередки фіброзу в підслизовому шарі. Паличок Коха та атипичних клітин не виявлено. При бактеріологічному посіві мокротиння росту туберкульозної палички не встановлено. Тому туберкульозний процес був виключений. Онкологічна та гематологічна патологія була виключена вузькими спеціалістами відповідного профілю. Також хворій проводилася лабораторна діагностика саркоїдозу, що також не підтвердила діагноз (рівні ангіотензинперетворювального ферменту та розчинного рецептора інтерлейкіну-2 були нормальними).

У лютому 2019 р. хвора була направлена до ревматолога КУ «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР. Лабораторно (лютий 2019) виявлено підвищення ШОЕ до 40 мм/год, С-реактивного білка — до 30,7 мг/л, IgE — до 1872 МО/мл. Зальний аналіз сечі, аналіз сечі за Нечипоренком та добова протеїнурія — без патологічних змін. Аналіз на АНЦА-васкуліти — негативний (мієлопероксидаза IgG <0,2, протеїназа-3 IgG <0,2, базальна мембрана гломерулярного апарату IgG <0,2). При обстеженні виявлено підвищення вмісту IgG4 у сироватці крові до 2080 мг/л (норма лабораторії — 52–1250 мг/л). Також хворій була проведена комп'ютерна томографія голови та пазух носа, патологічних змін не виявлено.

Використовуючи критерії К. Okazaki та співавторів (2006), нами встановлено IgG4-асоційоване ураження органів дихання. Так, у хворі були ознаки фокального ураження ≥ 1 органа (субплевральний вузлик у $\frac{1}{2}$ сегмента лівої легені, збільшення паратрахеальних та біфуркаційних лімфатичних вузлів), підвищення вмісту IgG4 у сироватці крові >135 мг/дл, лімфоцитарно-плазмоцитарна інфільтрація, осередки фіброзу в підслизовому шарі бронхів при гістологічному дослідженні.

Із врахуванням відсутності поліорганного ураження, ознак швидкого прогресування хвороби та помірного ступеня активності захворювання лікувальна тактика хворої полягала у початковому призначенні ГКС в дозі 10 мг перорально в перерахунку на преднізолон протягом 1 міс з подальшою оцінкою ефективності. Та через 1 міс від початку застосування ГКС у хворі зберігався кашель, субфебрилітет, епізоди задишки, підвищення ШОЕ до 42 мм/год та С-реактивного білка до 15,5 мг/л. Було вирішено підвищити дозу ГКС до 20 мг преднізолону перорально та додати до лікування метотрексат 15 мг/тиж. На фоні цього лікування у хворої протягом 1 міс спостерігалася позитивна динаміка: нормалізувалася температура тіла, зменшились епізоди задишки, кашлю та лабораторні ознаки запалення. Через 1 міс хворій було рекомендовано починати зниження дози ГКС по 2,5 мг преднізолону кожні 7 днів. На фоні зниження до 7,5 мг не виявлено негативної динаміки. Та після зниження дози до 5 мг/добу у хворі почали наростати ШОЕ, С-реактивний білок, почастишали епізоди кашлю та задишки. Тому нами було рекомендовано прийом преднізолону по 7,5 мг/добу перорально в поєднанні з метотрексоматом 15 мг/тиж протягом тривалого часу.

Описаний випадок становить клінічний інтерес, оскільки демонструє варіант ізольованого IgG4-асоційованого ураження органів дихання (легеневої паренхіми за типом вузликової форми, лімфаденопатії паратрахеальних і біфуркаційних лімфатичних вузлів та бронхів із формуванням фіброзу бронхіального дерева) без ознак ураження інших органів і систем (у тому числі шлунково-кишкового тракту — як найчастішої мішені при IgG4-A3). Зазначено наявну трансформацію тривалого періоду алергічних проявів (IgE-залежної поширеної кропив'янки) у IgG4-A3 та подальше збереження підвищеного вмісту IgE у крові. Це підтверджує факт схожості патогенетичних ланок IgE-залежних алергічних проявів та IgG4-A3.

Особливістю описаного клінічного випадку також є складність підбору лікувальної стратегії хворої. Незважаючи на відсутність поліорганного ураження, помірний ступінь активності, нам не вдалося забезпечити індукцію ремісії та контроль над хворобою тільки пероральним прийомом ГКС. На наш погляд, оптимальним є поєднання ГКС та цитостатика вже на етапі індукції ремісії з поступовим зниженням дози ГКС до підтримувальної (в нашому випадку — 7,5 мг/добу в перерахунку на преднізолон). Також, на наш погляд, комбінація

цитостатика (метотрексату) з ГКС дозволяє знизити дозу ГКС до мінімально ефективною, що значно зменшує ризики розвитку ускладнень від тривалого застосування ГКС.

ВИСНОВКИ

1. При IgG4-A3 можливий варіант перебігу з ураженням однієї системи органів (в описаному клінічному випадку — органів дихання).

2. Розвиткові IgG4-A3 органів дихання може передувати тривалий період IgE-залежних алергічних реакцій, що може вказувати на схожість патогенетичних ланок.

3. Для індукції ремісії у хворих на IgG4-A3 органів дихання помірного ступеня активності та без ознак мультиорганного ураження може бути рекомендоване застосування ГКС в дозі 20 мг перорально в перерахунку на преднізолон з поступовим зниженням дози до підтримувальної.

4. Для тривалого контролю над IgG4-A3 органів дихання без ознак мультиорганного ураження оптимальним є комбінація ГКС в дозі 7,5 мг перорально в перерахунку на преднізолон та метотрексату 15 мг/тиж.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Василенко В.В., Виноградов Д.Л., Бурлакова А.С.** (2017) IgG4-сопряженная патология. Архивъ внутр. мед., 2: 95–106.
- Лисенко Г.І., Хіміон Л.В., Гармиш О.А., Данилюк С.В., Яценко О.Б.** (2013) IgG4-ассоциированное заболевание. Здоров'я України, 9(310): 52–53.
- Сокол С.В., Васильев В.І.** (2016) Лікування IgG4-асоційованого захворювання. Науч.-практ. ревматол., 3(54): 352–360.
- Bosco J.J., Suan D., Varikatt W., Lin M.W.** (2013) Extra-pancreatic manifestations of IgG4-related systemic disease: a single-centre experience of treatment with combined immunosuppression. Intern. Med. J., 43: 417–423.
- Buechter M., Klein C.G., Kloeters C. et al.** (2014) Tacrolimus as a reasonable alternative in a patient with steroid-dependent and thiopurine-refractory autoimmune pancreatitis with IgG4-associated cholangitis. J. Gastroenterol., 52: 564–568.
- Della-Torre E., Campochiaro C., Bozzolo E.P. et al.** (2015) Methotrexate for maintenance of remission in IgG4-related disease. Rheumatology (Oxford). Oct., 54(10): 1934–1936.
- Fujinaga Y., Kadoya M., Kawa S. et al.** (2010) Characteristic findings in images or extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. Eur. J. Radiol., 76: 228–238.
- Hart P.A., Topazian M.P., Witzig T.E. et al.** (2013) Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience, 62(11): 1607–1615.
- Kamisawa T., Shimosegawa T., Okazaki K. et al.** (2009) Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. Gut. Nov., 58(11): 1504–1507.
- Kamisawa T., Okazaki K., Kawa S. et al.** (2013) Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. J. Gastroenterol., 49: 961–970.
- Khosroshahi A., Bloch D.B., Deshpande V. et al.** (2010) Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. Arthritis Rheum., 62(6): 1755–1762.
- Khosroshahi A., Stone J.H.** (2011) Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. Curr. Opin. Rheumatol., 23(1): 67–71.
- Khosroshahi A., Wallace Z.S., Crowe J.L. et al.** (2015) International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. Arthritis Rheum., 67(7): 1688–1699.

Kim H.M., Chung M.J., Chung J.B. (2010) Remission and relapse of autoimmune pancreatitis: focusing on corticosteroid treatment. *Pancreas*, 39(5): 555–560.

Masaki Y., Sugai S., Umehara H. (2008) IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. *J. Rheumatol.*, 37: 1380–1385.

Masaki Y., Dong L., Kurose N. et al. (2009) Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann. Rheum. Dis.*, 68: 1310–1315.

Masaki Y., Shimizu H., Sato Nakamura T. et al. (2014) IgG4-related disease: diagnostic methods and therapeutic strategies in Japan. *J. Clin. Exp. Hematop.*, 54(2): 95–101.

Mattoo H., Mahajan V.S., Maehara T. et al. (2016) Clonal expansion of CD4(+) cytotoxic T-lymphocytes in patients with IgG4-related disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 138: 825.

Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T. et al. (2006) Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J. Gastroenterol.*, 41: 626–631.

Ryu J.H., Sekiguchi H., Yi E.S. (2012) Pulmonary manifestations of immunoglobulin G4-related sclerosing disease. *Eur. Respir. J.*, 39: 180–186.

Shrestha B., Sekiguchi H., Colby T.V. et al. (2009) Distinctive pulmonary histopathology with increased IgG4-positive plasma cells in patients with autoimmune pancreatitis: report of 6 and 12 cases with similar histopathology. *Am. J. Surg. Pathol.*, 33: 1450–1462.

Umehara H., Okazaki K., Masaki Y. et al. (2012) A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod. Rheumatol.*, 22(1): 1–14.

Yamamoto M., Takahashi H., Ohara M. (2006) A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod. Rheumatol.*, 16: 335–340.

Zen Y., Fujii T., Harada K. et al. (2007) Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology*, 45: 1538.

Zen Y., Inoue D., Kitao A. et al. (2009a) IgG4-related lung and pleural disease, a clinicopathologic study of 21 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 33: 1886–1893.

Zen Y., Tanabe T., Yamamoto H. et al. (2009b) Pulmonary involvement of autoimmune pancreatitis. *Eur. J. Clin. Invest.*, 39: 714–722.

Zen Y., Nakanuma Y. (2010) IgG4-related disease: A cross-sectional study of 114 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 34: 1812–1819.

Zen Y., Nakanuma Y. (2011) Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 23: 114.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ IgG4-АССОЦИИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ И ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ЛЕЧЕБНОЙ СТРАТЕГИИ

Д.Г. Рекалов^{1, 2}, И.А. Данюк^{1, 2}

¹Запорожский государственный
медицинский университет

²КУ «Запорожская областная клиническая
больница» ЗОС

Резюме. Актуальность. IgG4-ассоциированное заболевание — это группа редких болезней, характеризующихся воспалительной инфильтрацией различных органов преимущественно IgG4-положительными плазмócитами, с развитием фиброза тканей и повышением концентрации IgG4 в крови. Описаны случаи поражения многих органов и тканей при данном заболевании. **Цель:** представить редкий клинический случай изолированного IgG4-ассоциированного

поражения органов дыхания. **Материалы и методы.** В статье представлено клинический случай заболевания у 57-летней женщины, которая обратилась в ревматологическое отделение КУ «Запорожская областная клиническая больница» с жалобами на постоянный кашель с выделением мокроты белого цвета, незначительное кровохарканье, одышку, повышение температуры тела до 38 °С. В анамнезе — персистирующая крапивница с детства. При лабораторном исследовании выявлено повышение содержания С-реактивного белка (30,7 мг/л), IgE (1872 МЕ/мл) и IgG4 (2080 мг/л) в сыворотке крови. Компьютерная томография органов грудной и брюшной полости выявила увеличение паратрахеальных и бифуркационных лимфатических узлов, узелкоподобные изменения в паренхиме легких и фиброз бронхиального дерева. Биопсия пораженных тканей установила, что стенка бронхов выстлана метаплазированным плоским эпителием с признаками грануляционного воспаления, массивной лимфоцитарно-плазмócитарной инфильтрацией и очагами фиброза в подслизистом слое. Также были исключены туберкулез, саркоидоз и системный васкулит. **Результаты.** Используя критерии К. Okazaki и соавторов (2006), у больной диагностировано IgG4-ассоциированное поражение органов дыхания. Среди критериев диагноза у пациентки присутствовали характерные морфологические изменения в органах дыхания (субплевральный узелок в 1/2 сегменте левого легкого, увеличение паратрахеальных и бифуркационных лимфатических узлов), повышение содержания IgG4 в крови (>135 мг/дл) и типичная гистологическая картина в пораженных тканях (лимфоцитарно-плазмócитарная инфильтрация, очаги фиброза в подслизистом слое). При отсутствии полиорганного поражения и умеренной степени активности болезни индукция ремиссии достигнута применением преднизолона в дозе 20 мг/сут перорально, а для обеспечения длительного контроля над болезнью оптимальной оказалась комбинация преднизолона 7,5 мг/сут перорально и метотрексата 15 мг/нед перорально.

Ключевые слова: IgG4, IgG4-ассоциированное заболевание.

A CLINICAL CASE OF IgG4-ASSOCIATED RESPIRATORY DAMAGE AND THE CHOICE OF THE OPTIMAL TREATMENT STRATEGY

D.G. Rekalov^{1, 2}, I.O. Daniuk^{1, 2}

¹Zaporizhzhya state medical university

²CI «Zaporizhzhya regional clinical hospital
of Zaporizhzhya Regional Council»

Summary. Relevance. IgG4-associated disease is a group of rare diseases, characterized by inflammatory infiltration of various organs by

mainly IgG4-positive plasmacytes, with the development of tissue fibrosis and increasing of IgG4 in blood. Many cases of different organs damage and tissues were described (mainly gastrointestinal damage). **Aim:** to describe a rare clinical case of IgG4-associated respiratory system damage. **Materials and methods.** The article presents a clinical case of IgG4-associated respiratory system damage in 57-old years woman, who asked to rheumatology department of Zaporizhzhya regional clinical hospital. Clinical picture was manifested by persistent cough with expectoration of white sputum, slight hemoptysis, shortness of breath, fever up to 38 °C. Anamnesis was characterized by persistent urticaria. Laboratory changes included increase of C-reactive protein (30,7 mg/l), IgE (1872 IU/ml) and IgG4 (2080 mg/l) in serum. Using tomography were detected lymphadenopathy of the paratracheal and bifurcation lymph nodes, nodular changes in the lung parenchyma and fibrosis of the bronchial tree. Bronchus biopsy detected the metaplastic flat epithelium, signs of granulation inflammation, lymphocytic-plasmacytic infiltration, fibrosis in the submucosal layer. Tuberculosis, sarcoidosis and systemic vasculitis were excluded. **Results.** Using the crite-

ria of K. Okazaki et al. (2006) was diagnosed the IgG4-AD. Diagnosis was based on typical morphological changes in the respiratory system (subpleural nodule in the ½ segment of the left lung, paratracheal and bifurcation lymphadenopathy), increase in serum of IgG4 >135 mg/dl and typical histological picture in the affected bronchus (lymphocytic-plasmacytic infiltration, fibrosis in the submucosal layer). The case was characterized by the absence of multiple organ damage and a moderate degree of disease activity, so treatment strategy included only orally administration of corticosteroids and cytostatic. Induction of remission was achieved by the administration of prednisolone at a dose of 20 mg per day orally. To ensure a long-term control of the disease, the combination of prednisolone of 7.5 mg per day orally and methotrexate of 15 mg per week orally was optimal.

Key words: IgG4, IgG4-associated disease.

Адреса для листування:

Рекалов Дмитро Геннадійович
69035, Запоріжжя, просп. Маяковського, 26
Запорізький державний медичний університет
E-mail: direc@bigmir.net

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Нестероїдні протизапальні препарати: кардіоваскулярний ризик

Підготувала К. Давіденко

У пацієнтів із серцево-судинною патологією в анамнезі, які застосовують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), наявний високий ризик летальних/нефатальних кардіоваскулярних подій. Але у повсякденній практиці лікарі постійно стикаються з больовим синдромом та серцево-судинною патологією.

Іспанські вчені провели систематичний огляд літератури на цю тему за 5 років та опублікували результати дослідження на офіційному ресурсі Іспанського товариства лікарів первинної медичної допомоги (Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria) у 2017 р. (таблиця).

Таблиця

НПЗП та серцево-судинний ризик

НПЗП	Серцево-судинний ризик
Ібупрофен	Визначається помірний ризик: підвищує ризик виникнення гострого коронарного синдрому, особливо на другий рік регулярного застосування ібупрофену (ВШ 1,63; 95% ДІ 1,42–1,87) та підвищує ризик виникнення гострих порушень мозкового кровообігу (ВР 1,23; 95% ДІ 1,10–1,38)
Целекоксиб (інгібітор циклооксигенази-2)	Підвищує ризик із 14-го дня лікування (ВР 2,3; 95% ДІ 1,79–3,02), особливо спричиняє виникнення повторного гострого коронарного синдрому (ВШ 1,47; 95% ДІ 1,05–2,07)
Рофекоксиб	Демонструє ризик фатальних серцево-судинних подій навіть при низьких дозах та після 7 днів застосування рофекоксибу (ВР 2,5; 95% ДІ 1,91–3,46)

НПЗП	Серцево-судинний ризик
Напроксен	Спричиняє нижчий ризик серцево-судинної смертності та виникнення серцево-судинних подій, за винятком застосування напроксену >90 днів (ВР 1,55; 95% ДІ 1,10–2,17). Але цей лікарський засіб підвищує ризик виникнення шлунково-кишкових кровотеч та супутньої патології протягом першого року лікування (ВР 1,44; 95% ДІ 1,07–1,94)
Кеторолак	При пероральному застосуванні вважається лікарським засобом із найвищим ризиком виникнення повторних гострих коронарних синдромів (ВР 3,91; 95% ДІ 2,02–7,58)

ВР – відношення ризиків; ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал.

Вчені підкреслюють кардіопротекторний ефект антиагрегантів і статинів у пацієнтів, які застосовують НПЗП.

Зазначено, що інгібітори циклооксигенази-2 (особливо рофекоксиб) демонструють вищий ризик порівняно з напроксом.

Однак напроксен внаслідок здатності викликати шлунково-кишкові кровотечі збільшує кількість летальних випадків та супутньої патології у цих пацієнтів.

Незважаючи на це, напроксен все одно має найкращий профіль безпеки щодо серцево-судинної системи.

Muñoz Olmo L., Juan Armas J., Gomariz García J.J. (2017) Risk of fatal/non-fatal events in patients with previous coronary heart disease/acute myocardial infarction and treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Semergen., Sep. 4 [Epub. ahead of print].