ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ
GASTROENTEROLOGY

УДК 616.34-002-074-097.3:612.017 *DOI: https://doi.org/10.22141/2308-2097.55.1.2021.229437*

Степанов Ю.М., Тарасова Т.С., Стойкевич М.В.
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, Україна

IgG4 як діагностичний критерій при запальних захворюваннях кишечника (огляд літератури)

For citation: Gastroenterologìa. 2021;55(1):54-61. doi: 10.22141/2308-2097.55.1.2021.229437

Резюме. *Запальні захворювання кишечника (ЗЗК), а саме виразковий коліт і хвороба Крона, які являють собою неспецифічне запалення шлунково-кишкового тракту, на сьогодні залишаються однією з найвагоміших проблем сучасної гастроентерології. Золотим стандартом діагностики ЗЗК є ендоскопічне і гістологічне дослідження, але виявлення й перспектива використання неінвазивних біомаркерів дасть можливість підвищити якість діагностики, розробити нові методи прогнозування тяжкості ЗЗК, що, в свою чергу, дозволить поліпшити терапію, змінити якість життя пацієнтів з ЗЗК. Дослідження ролі гуморального імунітету в патогенезі ЗЗК показало, що IgG4 може бути одним з таких маркерів. У статті наведений огляд сучасних літературних джерел щодо значення IgG4 в патогенезі ЗЗК, доцільності та специфічності визначення IgG4 в плазмі крові и тканинного IgG4 як критерію диференційної діагностики ЗЗК та можливостей застосування як біомаркера прогнозування перебігу ЗЗК. Пошук проводився із застосуванням бази даних PubMed, MedLine, EMBASE, Cochrane library, Google scholar, Cyberleninka, eLibrary.*

Ключові слова: *запальні захворювання кишечника; виразковий коліт; хвороба Крона; IgG; IgG4; IgG4-пов'язані хвороби*

Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) лишаються однією з найбільш вагомих проблем сучасної гастроентерології. За оцінками, більше 1 мільйона жителів в США і 2,5 мільйона в Європі хворіють на ЗЗК. У більшості пацієнтів дана патологія діагностується у ранньому віці, а захворюваність продовжує зростати, що значною мірою збільшує фінансове навантаження на систему охорони здоров'я. Основними факторами, що впливають на фінансову складову, є витрати на госпіталізацію і хірургічні втручання. Непрямі витрати на ЗЗК, такі як втрата працездатності, перевищують прямі витрати (наприклад, в Канаді непрямі витрати становлять 1,6 млрд канадських доларів на рік порівняно з 1,2 млрд на прямі витрати). Нарешті, вартість зниження якості життя складно виміряти, але вона незмінно впливає на пацієнтів і їх сім'ї [1–4]. Багатоцентрові дослідження та метааналізи продемонструють зростаючу поширеність ЗЗК в країнах, що розвиваються [4–7].

ЗЗК являють собою неспецифічні запальні стани, що вражають шлунково-кишковий тракт [8, 9]. Виділяють два основних типи ЗЗК — хвороба Крона (ХК) і виразковий коліт (ВК) [5, 10, 11], які підрозділяються на категорії за ступенем тяжкості захворювання, локалізацією ураження і терміном виникнення хвороби [12]. Діагностика запальних захворювань кишечника зазвичай базується на клінічних, ендоскопічних, рентгенологічних, гістологічних дослідженнях. Це стандарт, що залишається незмінним, незважаючи на нове розуміння імунологічної та генетичної складової ЗЗК [3–5, 8, 11, 13, 14]. Один із важливих гістологічних критеріїв, що дозволяють відрізнити ВК від хвороби Крона, — це наявність гранульом. Виявлення гранульом при морфологічному дослідженні слизової оболонки являє собою єдиний вирішальний критерій для розрізнення хвороби Крона і виразкового коліту [5, 12]. Однак гранульоми виявляються тільки в 40–60 % випадків хвороби Крона в зразках резекції і набагато рідше — у зразках біопсії (15–36 %) [8, 11]. Діагностика трансмурального запалення, характерного для хвороби Крона, а не для ВК, вимагає оперативних зразків, тому що біоптати товстої кишки, отримані при ендоскопії, як правило, не виходять за межі власної пластинки. У пацієнтів із ЗЗК, прояви яких обмежені

© 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: Тарасова Т.С., ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», пр. Слобожанський, 96, м. Дніпро, 49074, Україна; e-mail: ts.tarasova81@gmail.com
For correspondens: T.S. Tarasova, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Slobozhanskii Avenue, 96, Dnipro, 49074, Ukraine; e-mail: ts.tarasova81@gmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

ободовою кишкою та/або не характеризуються типовими ендоскопічними або гістологічними даними, диференційна діагностика між двома захворюваннями часто є складною. Більш того, вважається, що у 15 % пацієнтів із ЗЗК «невизначений коліт» — термін, що використовується для випадків, які не можна віднести ні до хвороби Крона, ні до ВК [4, 15]. Таким чином, виявлення і можливість використання неінвазивних або малоінвазивних біомаркерів є актуальним і перспективним напрямком у вивченні ЗЗК. Дослідження ролі гуморального імунітету в патогенезі ЗЗК і можливість використання імуноглобулінів як біомаркерів запалення — це один із таких перспективних напрямків. А використання тканинних біомаркерів для диференціювання ВК від хвороби Крона допоможе розширити й поглибити галузь досліджень запальних захворювань кишечника [5, 9, 12].

За останні 20 років велика кількість досліджень, що стосуються патогенезу ЗЗК, була зосереджена на Т-клітинах. Велика кількість даних підтвердила, що критичне збільшення Т-лімфоцитів відіграє значну роль в розвитку ЗЗК [9]. У той же час важливість ролі гуморального імунітету в формуванні хронічного запалення при ЗЗК багато років випускалась з виду, і тільки в останні 5 років з'явились дослідження, що вказують на важливе значення В-лімфоцитів у патогенезі запалення [2, 9].

В-лімфоцити остаточно диференціюються в плазматичні клітини, які характеризуються продукцією різних антитіл, які беруть активну участь в реакціях гуморального імунітету (алергічних, автоімунних). Надмірна плазмоцитарна інфільтрація у власній пластинці кишечника є чудовою патологічною характеристикою ЗЗК, що свідчить про участь В-клітин в патогенезі ЗЗК [15, 16]. Основними показниками статусу гуморального імунітету є кількісний вміст імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG). IgG4, що становить найменшу частку з усіх ізотипів IgG, вважався незапальним антитілом. Однак його роль в різних автоімунних розладах і навіть у виникненні раку стала предметом досліджень поряд з виявленням і поширеністю захворювань, пов'язаних з IgG4 [9, 17, 18]. На сьогодні досліджень, в яких вивчався рівень IgG4 у хворих на ЗЗК, небагато, і більшість з них ретроспективні, але результати цих досліджень доводять, що це перспективний напрямок для диференційної діагностики ЗЗК, визначення ступеня тяжкості, прогнозування перебігу захворювання, оцінювання якості лікування [9, 13, 19–22].

Мета: вивчити можливість, доцільність та специфічність визначення IgG4 в плазмі крові і тканинного IgG4 як фактора диференційної діагностики ЗЗК і прогностичних можливостей на підставі світового та вітчизняного досвіду.

Методи. Інформаційний пошук результатів клінічних досліджень, систематичних оглядів, метааналізів, клінічних настанов з приводу ролі IgG4 при хронічних запальних захворюваннях кишечника проводився в базі Cochrane library, Medline/PubMed, Cyberleninka, eLibrary та в інших пошукових системах по ключових словах: IgG, IgG4, IBD, IgG4-RD, за період 5 років (з 2015 до 2020 р.). Робота проводилась відповідно до методичних рекомендацій «Уніфікована методика з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини (I, II)», затверджених Наказом МОЗ України № 102/18 від 19.02.2009 та Наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі МОЗ України», визначає механізм розробки та впровадження науково обґрунтованих медичних стандартів та уніфікованих клінічних протоколів надання медичної допомоги на засадах доказової медицини з метою забезпечення якості, доступності та ефективності медичної допомоги на основі принципів наступництва та безперервності надання, упорядкування та виключення дублювання медичних втручань та процедур, застосування медичних технологій та лікарських засобів з науково доведеною ефективністю [23].

Клас антитіл IgG є найпоширенішим у крові і становить до 75 % усіх циркулюючих антитіл. У своїй структурі IgG мають Fc-регіон, який здатний зв'язуватись із Fc-рецепторами на різних лімфоїдних, мієлоїдних клітинах, включаючи В-клітини. Залежно від своєї структури 4 підкласи IgG можуть ініціювати різні ефекторні функції, такі як активація комплементу, рекрутування різних клітин рецепторами Fc та агоністична передача сигналів [24]. З чотирьох підкласів IgG4 є найрідкіснішим і становить 2–5 % від усього пулу [17, 24] (рис. 1).

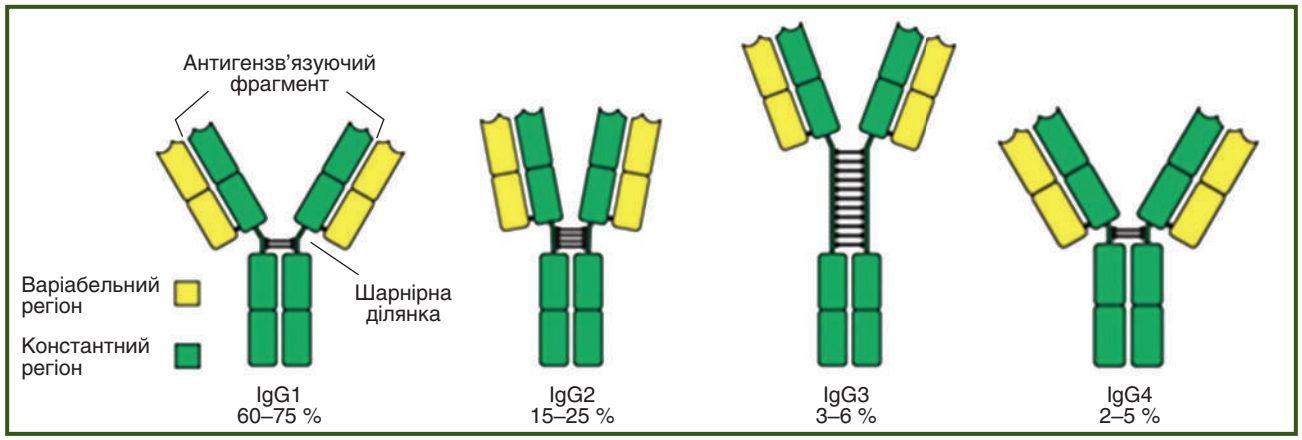

Рисунок 1 — Підкласи IgG [25]

До основних особливостей IgG4-антитіл порівняно з іншими підкласами IgG відносять відсутність ефекту активації комплементу.

IgG4 виступає в декількох ролях: так, він може виконувати захисну роль, бути просто випадковим маркером аберантної запальної відповіді або безпосередньо патогенним [26].

При вивченні ролі IgG4 при певних запальних станах, а саме при гіперчутливості і алергії, автоімунних і імуноопосередкованих захворюваннях, інфекціях і злоякісних новоутвореннях, отримані нові дані, що розширюють наше розуміння ролі антитіл IgG4, які проявляються імуносупресивною дією, захищаючи людину від анафілактичних реакцій. При інших автоімунних захворюваннях, таких як пухирчатка звичайна і міастенія, антитіла IgG4 є, навпаки, патогенними. Це стосується і таких злоякісних новоутворень, як меланома і холангіокарцинома, або гельмінтозних інфекцій, при яких антитіла IgG4 інгібують кліренс пухлинних клітин. Таким чином, IgG4 може реалізувати як патогенні ефекти і структурні пошкодження, так і функціонувати як захисне антитіло, послаблюючи шкідливі чинники [26, 27].

Концепція IgG4-пов'язаної хвороби (IgG4-ПХ) була вперше запропонована Хамано та співавт. у 2001 році, коли вони виявили збільшення рівня сироваткового IgG4 у пацієнтів з автоімунним панкреатитом (АІП) [28, 29]. Відповідно до сучасного розуміння патогенезу автоімунних захворювань, термін «склерозуючий і псевдотуморозний панкреатит» був замінений на «автоімунний», а він, у свою чергу, поступився місцем більш загальному терміну «IgG4-пов'язана хвороба». Саме вивчення АІП і виявлення подібних морфологічних змін в інших органах стало фундаментом для відокремлення IgG4-ПХ у клінічній медицині [30]. Разом з тим питання історії, патогенезу і діагностики IgG4-ПХ на сьогодні розглядаються крізь призму АІП [28].

Дослідження процесів регуляції IgG4 показують, що IgG4-ПХ може бути результатом гіперпродукції протизапальних цитокінів, таких як інтерлейкін (IL)-4, IL-10, IL-21 та інших, які запускають надмірну відповідь IgG4-продукуючих плазматичних клітин (рис. 2) [20, 31–33].

Так, хронічна стимуляція активованими антигенпрезентуючими клітинами індукує диференціацію нативних Т-клітин у Т-хелпери та особливі CD4+ CTL клітини пам'яті. Останні нещодавно були відокремлені у хворих на IgG4-ПХ. У лімфоїдних органах Т-хелпери взаємодіють із В-клітинами, що призводить до переключення останніх на продукцію IgG4 та їх диференціацію на плазмобласти. Клонально розмножені CD4+ CTL та активовані В-клітини і плазмобласти, що секретують IgG4, можуть бути чинниками IgG4-ПХ. Реактивація CD4+ CTL клітини пам'яті індукує презентацію антигенів на уражених ділянках тканини, що опосередковує запалення, апоптоз та фіброз через активацію макрофагів (рис. 2). При цьому збільшення індуцибельних Т-регуляторних клітин пам'яті в периферичній крові позитивно корелює з рівнем IgG4 в сироватці крові [20, 34]. У дослідженні, яке проводили

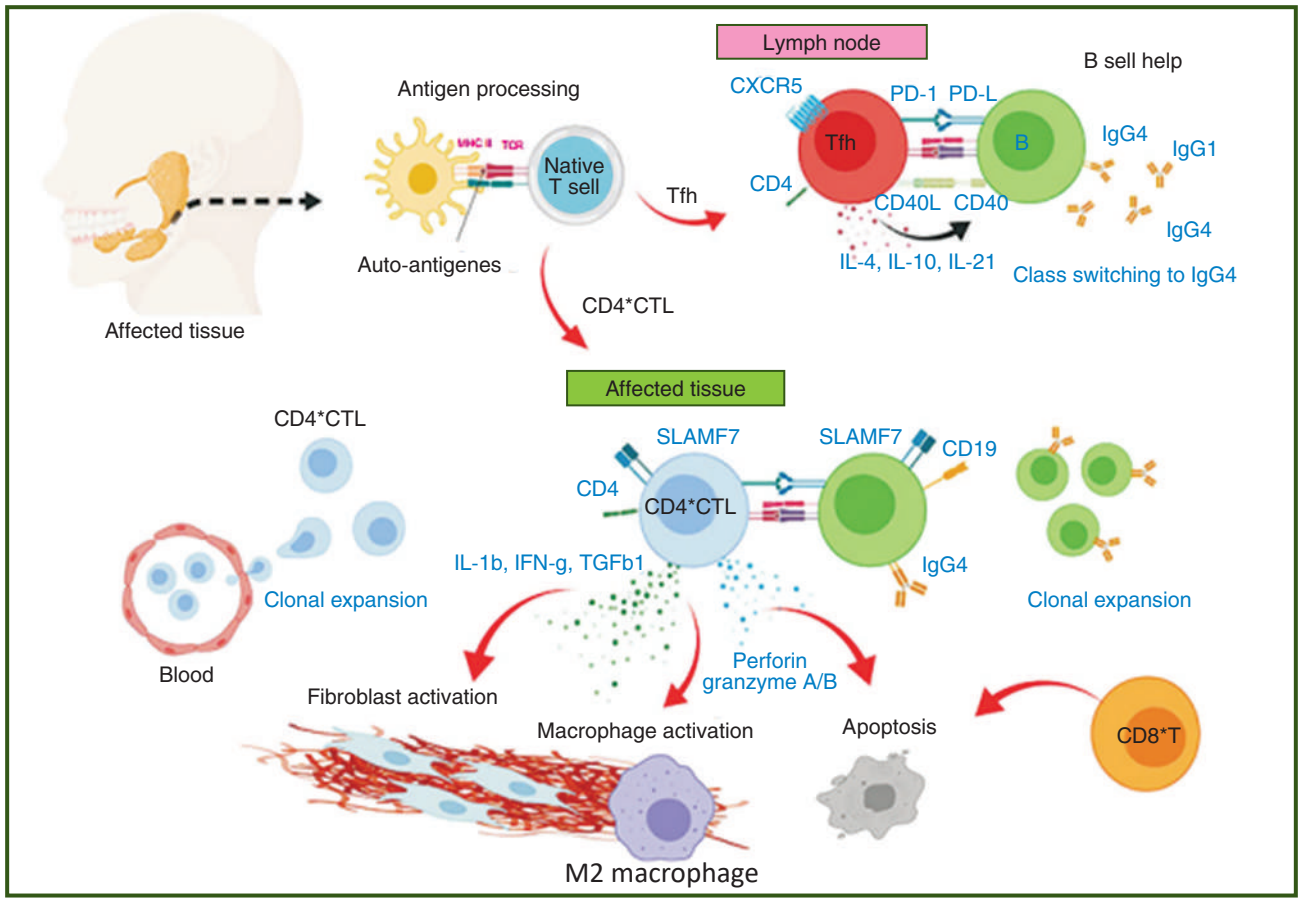

Рисунок 2 — Механізм дії IgG4 [33]

M. Koyabu зі співавт., доведено, що виражена інфільтрація Т-регуляторними клітинами в печінці у пацієнтів з IgG4-склерозуючим холангітом підсилює вироблення IL-10 [35].

Тим не менш, хоча і передбачається, що в патогенезі IgG4-ПХ головну роль відіграє IgG4, однак пусковий механізм підвищення концентрації цього імуноглобуліну остаточно не встановлено, а ефекторні клітини ще не ідентифіковані.

Дослідження, проведені T. Watanabe, K. Yamashita, показують, що присутність великої кількості IgG4 в умовах хронічного запалення слизової оболонки являє собою спробу зменшити запальний процес, обумовлений високою активністю плазматичних клітин, які спричиняють формування рубців і травматизацію тканин [36]. Таким чином, припускається не патогенетична, а, навпаки, захисна роль цих антитіл, а для визначення точного внеску IgG4 у розвиток IgG4-ПХ необхідне проведення подальших досліджень.

Слід зазначити, що на сьогодні прогрес у розумінні суті автоімунних захворювань досяг такого високого рівня, що фахівці в галузі ревматології та імунології визнали за необхідне акцентувати увагу професійного співтовариства на системності всіх автоімунних станів, незважаючи на наявність переважаючого клінічного симптомокомплексу та уявну органоспецифічність. І хоча спектр станів, що становлять IgG4-ПХ, остаточно не визначений, дана патологія вже трансформувалась у самостійну нозологічну форму, яка характеризується специфічним запальним процесом з інфільтрацією IgG4-позитивними клітинами, підвищенням рівня сироваткового IgG4 і прогресуючим фіброзом [37]. Велика поширеність IgG пояснює виражене фонове забарвлення при імуногістохімічному виявленні різних його підкласів [38]. При цьому концентрація IgG4 в сироватці дуже варіабельна: його значення коливаються в межах від 10 до 1400 мкг/мл, іноді досягаючи рівня понад 2000 мкг/мл [17, 39].

У 2012 році в Японії були встановлені клінічні діагностичні критерії IgG4-ПХ [40]:

1. Клінічна картина локального або множинного ураження, яке за методами візуалізації характеризується пухлиноподібною запальною інфільтрацією вогнищевого або дифузного характеру.
2. Підвищення IgG4 в сироватці крові.
3. Гістологічна картина з такими ознаками:

— наявність лімфоплазмоцитарної інфільтрації тканини з переважною наявністю IgG4-позитивних плазматичних клітин та CD4+ Т-лімфоцитів;

— фіброз, що має сторіформну структуру;

— облітеруючий флебіт.

Діагноз IgG4-ПХ є переконливо доведеним за наявності всіх трьох критеріїв [31, 41, 42].

Стани, що є проявами IgG4-асоційованих захворювань:

— автоімунний панкреатит типу 1 (IgG4-асоційований);

— IgG4-асоційований склерозуючий холангіт;

— хвороба Мікуліча (IgG4-асоційований дакріоаденіт и сіалоаденіт);

— склерозуючий сіалоаденіт (пухлина Кюттнера, IgG4-асоційована патологія піднижньощелепних залоз);

— запальна псевдопухлина очниць (IgG4-асоційоване запалення орбіти або орбітальна запальна псевдопухлина);

— хронічний склерозуючий дакріоаденіт (збільшення сльозної залози, IgG4-асоційований дакріоаденіт);

— ідіопатичний ретроперитонеальний фіброз (хвороба Ормонда) і пов'язані захворювання (IgG4-асоційований ретроперитонеальний фіброз, IgG4-асоційований мезентерит);

— хронічний склерозуючий аортит и періаортит (IgG4-асоційований аортит и періаортит);

— тиреоїдит Риделя (IgG4-асоційоване захворювання щитоподібної залози);

— IgG4-асоційований інтерстиціальний пневмоніт і запальна псевдопухлина легень (IgG4-асоційована псевдопухлина легень);

— IgG4-асоційоване ниркове захворювання (у тому числі тубулоінтерстиціальний нефрит і мембранозний гломерулонефрит, вторинний щодо IgG4-ПХ) [41, 43].

В останнє десятиліття встановлені й інші захворювання, що супроводжуються підвищенням рівня IgG4, а також збільшенням кількості IgG4-позитивних плазматичних клітин, серед яких велика кількість злоякісних пухлин [44]. До числа рідких локалізацій відносяться ураження судин [45], гіпофіза, стінки шлунка та кишечника, молочної залози, уретри [46], мозкових оболонок та інших органів [47, 48]. Ці дані, по-перше, свідчать про те, що IgG4-ПХ може проявлятися в будь-яких органах, що мають сполучну тканину. По-друге, рідкі локалізації мають загальні риси, які зводяться не тільки до спільності морфологічних проявів і мімікрії пухлинних процесів. Слід зазначити, що будь-яка з локалізацій, що оцінюється в даний час як рідкісна, при накопиченні досвіду і знань в ділянці цієї патології може перейти в категорію типових [47].

Незважаючи на те, що IgG4 є визнаним маркером для діагностики IgG4-ПХ, останні дослідження припускають можливість певної ролі IgG4 в патогенезі ЗЗК [9, 20].

Інтерес до тканинних IgG4-позитивних плазматичних клітин у хворих на ЗЗК виник з вивченням асоціації ЗЗК — переважно виразкового коліту зі склерозуючим холангітом та автоімунним панкреатитом [20, 49]. Хоча у пацієнтів з АІП описані випадки інфільтрації IgG4 слизової ободової кишки, все ж вважається, що АІП є позакишковим ускладненням ЗЗК, а не навпаки. Крім того, залишається неясним, чи є IgG4-позитивний коліт самостійною нозологічною формою [49]. Попри той факт, що ВК іноді пов'язаний з підвищеним рівнем IgG4 та IgG4-позитивних плазматичних клітин у крові та слизовій оболонці кишечника, це захворювання жодним чином не є IgG4-пов'язаним. Так, ВК позбавлений як сторіформного фіброзу, так і флебіту і, отже, не відповідає профілю захворювання, пов'язаного з IgG4 [9, 37].

За останні 10 років були проведені чисельні дослідження, в яких вивчалися стан IgG4-позитивних плазматичних клітин та рівень IgG4 у пацієнтів з ВК і хворобою Крона (Renu Virk, Shweta Shinagare, 2014 [50]; Raina A., Yadav D., 2013 [13]; Go Kuwata, Terumi Kamisawa, 2014

[51]; Topal F., 2014 [28]; Faria R.J., Clemente C.M., 2015 [52]; Şimşek H.D., Basyigit S., 2016 [22]; Chen X., Sun W., 2018 [19]; Wang Z., Zhu M., 2018 [9]; Koutroumpakis F., 2020 [21]). Цікаво, що практично в усіх дослідженнях не було зроблено спроб оцінити відмінність між пацієнтами, які отримували і не отримували імуносупресивну терапію. Це може частково пояснити суперечливі результати цих досліджень. Цими дослідженнями, по-перше, був показаний зв'язок між вмістом IgG4 та патологією кишечника, по-друге, визначено переважання цих імуноглобулінів та IgG4-плазматичних клітин саме при ВК та оцінка їх кореляцій з клінічною картиною та результатами лікування. Так, X. Chen, W. Sun (2018) оцінювали експресію IgG4 і TLR4 у пацієнтів з ЗЗК і з'ясували їх роль в патогенезі хвороби. У дослідження була включена когорта з 68 пацієнтів із ЗЗК та 20 здорових (контрольна група). Кишкова IgG4-позитивна (IgG4+) інфільтрація плазматичними клітинами оцінювалася за допомогою імуногістохімічного забарвлення. Рівні сироваткового IgG4 і TLR4 вимірювали методом імуноферментного аналізу. Результати показали, що інфільтрація плазматичними клітинами IgG4+ була більшою у пацієнтів із ЗЗК (14 пацієнтів із ЗЗК із 68 проти жодного з 20 контрольної групи ($p < 0,05$)). Уміст сироваткового IgG4 і TLR4 у групі ЗЗК також був значно вищим порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$) [19]. Зв'язок між рівнем IgG4 та ЗЗК також був підтверджений Z. Wang, M. Zhu у результаті проспективного дослідження «випадок — контроль», що включало 232 пацієнти з ЗЗК (104 із ВК і 128 із ХК) та 45 здорових контрольних осіб [9].

R.J. Faria, C.M. Clemente в своїй роботі показали підвищений сироватковий рівень IgG4 у 10 із 56 пацієнтів з ЗЗК, що частіше спостерігався при ВК, причому коефіцієнт поширеності становив 16,42. Десяти пацієнтам діагностували екзокринну панкреатичну недостатність, яка не корелювала ні з активністю захворювання, ні з рівнями IgG4 у сироватці [52].

Renu Virk, Shweta Shinagare в своєму дослідженні продемонстрували, що при ВК визначається значно більша кількість IgG4-позитивних плазматичних клітин, ніж при хворобі Крона. Хворі на ВК з високою ендоскопічною активністю показали більш високі показники IgG4, ніж ті, у кого активність захворювання була низькою. Рівень IgG4-позитивних плазматичних клітин у пацієнтів також залежав від поширеності патологічного процесу. Так, при панколіті було виявлено вищу кількість IgG4-позитивних плазматичних клітин, але ця різниця не досягла статистичної значущості ($p = 0,09$) [50]. У цього дослідження є декілька недоліків. Перший з них — його ретроспективний характер. Крім того, у дослідників не було доступу до визначення рівня сироваткового IgG4. Також не порівнювалась тяжкість захворювання з рівнем IgG4. Проте попередня робота показала кореляцію між тяжкістю запалення, викликаного захворюванням кишечника, і підвищеною кількістю IgG4-позитивних плазматичних клітин.

Частина робіт присвячена оцінці зв'язку клінічної картини ЗЗК із вмістом тканинних і сироваткових IgG4. A. Raina зі співавт. у 2013 р. провели ретроспективне дослідження, в якому на архівних біоптатах прямої кишки оцінювали розподіл тканинного IgG4 у слизовій оболонці товстої кишки пацієнтів з ЗЗК і корелювали гістологічні дані з клінічною картиною. Клінічно значимою вважалась присутність більше 10 клітин IgG4 в полі зору. Значна інфільтрація спостерігалась майже у чверті (у 24 %) пацієнтів, причому це були переважно хворі на ВК. Кореляція між кількістю клітин IgG4 і активністю запалення в цьому дослідженні не була доведена [13]. Ці дані збігаються із даними Go Kuwata та Terumi Kamisawa щодо відсутності зв'язку між ендоскопічною тяжкістю та активністю, але була виявлена кореляція із рівнем тканинного IgG4. Крім того, була доведена відсутність зв'язку між позитивною інфільтрацією IgG4 при ВК і супутнім АІП, що свідчить про безпосередню участь IgG4 в патогенезі ЗЗК [51].

У 2016 р. H.D. Şimşek, S. Basyigit провели порівняння типу і тяжкості запального захворювання кишечника у зв'язку з щільністю інфільтрації IgG4, що оцінювалась за імуногістохімічним забарвленням. Були досліджені біоптати товстої кишки 55 пацієнтів з виразковим колітом і 17 пацієнтів з хворобою Крона. Кількість IgG4-позитивних плазматичних клітин, забарвлених імуногістохімічно, підраховували як мінімум у 5 потужних полях (HPF) для кожного зразка. Наявність більше 10 IgG4-ПК у HPF вважалася клінічно значущою (рис. 3, 4).

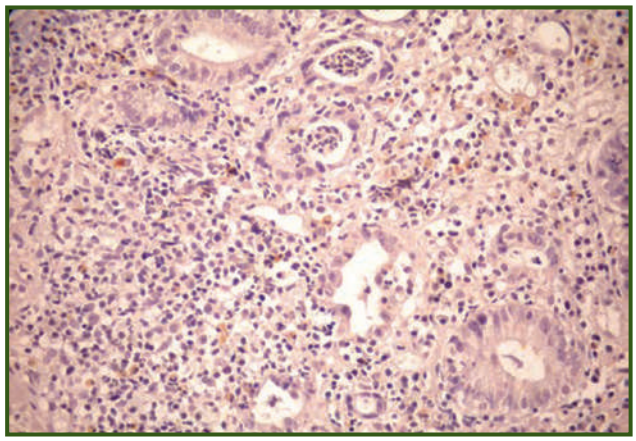

Рисунок 3 — Плазматичні клітини IgG4+ з сильним цитоплазматичним забарвленням > 10 клітин в п/з при ХК [22]

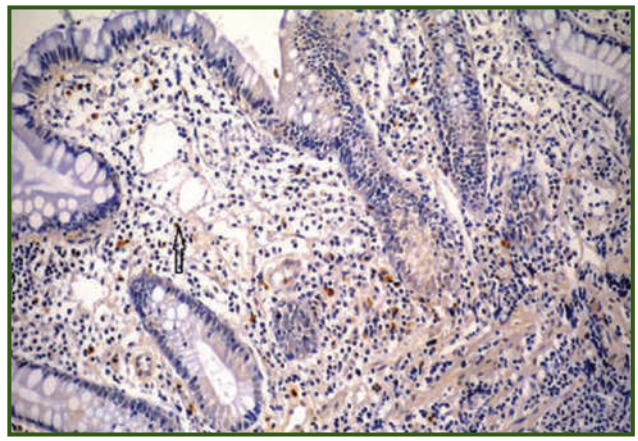

Рисунок 4 — Плазматичні клітини IgG4+ з сильним цитоплазматичним забарвленням > 10 клітин в п/з при ВК [22]

У результаті дослідження було з'ясовано, що поширеність IgG4-позитивних плазматичних клітин у власній пластинці слизової оболонки товстої кишки була значно вище у пацієнтів з ВК, ніж у пацієнтів з ХК (p = 0,01). Крім того, поширеність IgG4-позитивних плазматичних клітин збільшувалась відповідно до ендоскопічної та гістологічної активності у пацієнтів з ВК. Навпаки, не було виявлено значної кореляції між позитивним IgG4 і патологічною активністю в групі ХК. Встановлено, що IgG4-позитивні пацієнти з ВК також виявляли ознаки більш тяжкого захворювання порівняно з IgG4-негативними пацієнтами [22].

Z. Wang, M. Zhu, які вже згадувалися вище, у своєму когортному дослідженні вивчали рівні сироваткового IgG4, співвідношення IgG4/IgG і інфільтрацію IgG4-позитивними плазматичними клітинами у китайських пацієнтів з ЗЗК, аналізували їх зв'язок з клінічними характеристиками. Дослідження включало 232 хворих (104 на ВК і 128 на ХК). Рівні загального IgG та його фракції IgG4, а також їх співвідношення у сироватці крові оцінювались у всіх пацієнтів, крім того, у 117 була взята біопсія під час колоноскопії (58 ВК і 59 ХК) для оцінки інфільтрації слизових IgG4+ плазматичними клітинами. Проспективне дослідження продемонструвало, що частині пацієнтів з ЗЗК притаманне збільшення рівня сироваткового і тканинного IgG4. Ці пацієнти, як правило, були схильні до більш тяжких і обширних уражень. Отримані дані свідчать про те, що високий рівень IgG4 може бути маркером для нового підтипу ВЗК. Треба зазначити, що вміст сироваткового і тканинного IgG4 знижувався після лікування глюкокортикостероїдами або іншими імунодепресантами [9]. Кореляцію лікування з показниками IgG досліджували також F. Koutroumpakis із співавт. Учені за допомогою множинного регресивного аналізу довели, що зниження рівня IgG4 пов'язано з тривалим прийомом біологічної терапії (p = 0,002), стероїдів (p = 0,049), великою кількістю госпіталізацій (p < 0,001), призначенням антибактеріальної терапії амбулаторно (p < 0,001) та хірургічними втручаннями у хворих на ХК (p = 0,011) [21].

У дослідженні F. Topal із співавт., проведеному на 119 пацієнтах із ЗЗК, виявили IgG4-позитивне забарвлення плазматичних клітин у товстій кишці у 21 (17,6 %). У 5 з них рівень IgG4 у сироватці крові був підвищений (> 140 мг/дл). Із загальної кількості 4,2 % (5/119) мали як IgG4-позитивне забарвлення плазматичних клітин у товстій кишці, так і підвищений рівень IgG4 у сироватці крові. Демографічні особливості, тип й активність захворювання та відповідь на лікування (особливо на лікування стероїдами) були подібними між IgG4-негативними та IgG4-позитивними групами [28].

Вищевказані дослідження показали, що підвищення рівня IgG4, як сироваткового, так і тканинного, притаманне пацієнтам з ЗЗК, а саме із ВК; імуногістохімічне забарвлення може передбачати тяжкість захворювання при ВК, а значення сироваткового IgG4 може бути корисним маркером для диференційної діагностики між ВК та ХК. Разом з цим треба зазначити, що проспективних досліджень, які оцінювали б вплив імуносупресивної терапії на рівень IgG4 у хворих на ЗЗК, ще недостатньо.

Поглиблення знань щодо ролі IgG4 у розвитку та перебігу хронічних запальних захворювань кишечника буде сприяти покращенню діагностики, розробці методів прогнозування тяжкості хронічних запальних захворювань кишечника, що дозволить оптимізувати терапію, підвищити якість життя пацієнтів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Робота виконується відповідно до плану наукових досліджень відділу захворювань кишечника Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України».

Внесок авторів: *Ю.М. Степанов* — концепція та дизайн дослідження; *М.В. Стойкевич* — ідея дослідження, редагування статті; *Т.С. Тарасова* — обробка клінічних і статистичних даних, аналіз отриманих даних, написання статті.

References

1. Farahmand F, Ahmadi M, Khodadad A, et al. IgG4 subclass and gamma-glutamyl transferase in children with ulcerative colitis with primary sclerosing cholangitis and without sclerosing cholangitis. Clin Exp Hepatol. 2019 Nov;5(4):285-288. doi:10.5114/ceh.2019.89119.

2. Armstrong H, Alipour M, Valcheva R, et al. Host immunoglobulin G selectively identifies pathobionts in pediatric inflammatory bowel diseases. Microbiome. 2019 Jan 3;7(1):1. doi:10.1186/s40168-018-0604-3.

3. Sub Lee H, Jae Lee K. Immunoglobulin G4-related immune responses to common food antigens in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Turk J Gastroenterol. 2019 May;30(5):408-414. doi:10.5152/tjg.2019.18466.

4. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015 Dec;12(12):720-727. doi:10.1038/nrgastro.2015.150.

5. Dmochowska N, Wardill HR, Hughes PA. Advances in Imaging Specific Mediators of Inflammatory Bowel Disease. Int J Mol Sci. 2018 Aug 21;19(9):2471. doi:10.3390/ijms19092471.

6. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet. 2017 Dec 23;390(10114):2769-2778. doi:10.1016/S0140-6736(17)32448-0.

7. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology. 2017;152(2):313-321.e2. doi:10.1053/j.gastro.2016.10.020.

8. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1-s106. doi:10.1136/gutjnl-2019-318484.

9. Wang Z, Zhu M, Luo C, et al. High level of IgG4 as a biomarker for a new subset of inflammatory bowel disease. Sci Rep. 2018 Jul 3;8(1):10018. doi:10.1038/s41598-018-28397-8.

10. Limketkai BN, Wolf A, Parian AM. Nutritional Interventions in the Patient with Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterol Clin North Am. 2018 Mar;47(1):155-177. doi:10.1016/j.gtc.2017.09.007.

11. Lee SH, Kwon JE, Cho ML. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. Intest Res. 2018 Jan;16(1):26-42. doi:10.5217/ir.2018.16.1.26.

12. Šimurina M, de Haan N, Vučković F, et al. Glycosylation of

Immunoglobulin G Associates With Clinical Features of Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology. 2018 Apr;154(5):1320-1333.e10. doi:10.1053/j.gastro.2018.01.002.

13. Raina A, Yadav D, Regueiro M, et al. Mucosal IgG4 cell infiltration in ulcerative colitis is linked to disease activity and primary sclerosing cholangitis. Inflamm Bowel Dis. 2013 May;19(6):1232-1237. doi:10.1097/MIB.0b013e318281344d.

14. Levine A, Rhodes JM, Lindsay JO, et al. Dietary Guidance From the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 May;18(6):1381-1392. doi:10.1016/j.cgh.2020.01.046.

15. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013 Nov;7(10):827-851. doi:10.1016/j.crohns.2013.06.001.

16. Smids C, Horjus Talabur Horje CS, et al. The value of serum antibodies in differentiating inflammatory bowel disease, predicting disease activity and disease course in the newly diagnosed patient. Scand J Gastroenterol. 2017 Oct;52(10):1104-1112. doi:10.1080/00365521.2017.1344875.

17. Crescioli S, Correa I, Karagiannis P, et al. IgG4 Characteristics and Functions in Cancer Immunity. Curr Allergy Asthma Rep. 2016 Jan;16(1):7. doi:10.1007/s11882-015-0580-7.

18. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. Lancet. 2015 Apr 11;385(9976):1460-1471. doi:10.1016/S0140-6736(14)60720-0.

19. Chen X, Sun W, Lin R, Huang Z, Chen W. IgG4+ plasma cell infiltration is correlated with the development of inflammatory bowel disease and can be regulated by TLR-4. Int J Clin Exp Pathol. 2018 Sep 1;11(9):4537-4544.

20. Navaneethan U, Liu X, Bennett AE, Walsh RM, Venkatesh PG, Shen B. IgG4-associated ampullitis and cholangiopathy in Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2011 Oct;5(5):451-456. doi:10.1016/j.crohns.2011.03.007.

21. Koutroumpakis F, Phillips AE, Yadav D, et al. Serum IgG4 Subclass Deficiency Defines a Distinct, Commonly Encountered, Severe Inflammatory Bowel Disease Subtype. Inflamm Bowel Dis. 2020 Sep 3:izaa230. doi:10.1093/ibd/izaa230.

22. Şimşek HD, Basyigit S, Aktas B, et al. Comparing the type and severity of inflammatory bowel disease in relation to IgG4 immunohistochemical staining. Acta Gastroenterol Belg. 2016 Apr-Jun;79(2):216-221.

23. Ministry of Health of Ukraine. Order on September 28, 2012 № 751. On Creation and Implementation of Medical and Technological Documents on the Standardization of Medical Care in the System of the Ministry of Health of Ukraine. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2001-12#Text. Accessed: September 28, 2012. (in Ukrainian).

24. Valenzuela NM, Schaub S. The Biology of IgG Subclasses and Their Clinical Relevance to Transplantation. Transplantation. 2018 Jan;102(1S Suppl 1):S7-S13. doi:10.1097/TP.0000000000001816.

25. Aryal S. Immunoglobulin G (IgG)- Structure, Subclasses and Functions. Available from: https://microbenotes.com/immunoglobulin-g-igg-structure-subclasses-and-functions/. Accessed: June 24, 2018.

26. Trampert DC, Hubers LM, van de Graaf SFJ, Beuers U. On the role of IgG4 in inflammatory conditions: lessons for IgG4-related disease. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 Apr;1864(4 Pt B):1401-1409. doi:10.1016/j.bbadis.2017.07.038.

27. Harkness T, Fu X, Zhang Y, et al. Immunoglobulin G and immunoglobulin G subclass concentrations differ according to sex and race. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020 Aug;125(2):190-195.e2. doi:10.1016/j.anai.2020.03.018.

28. Topal F, Sarıtaş Yüksel E, Ekinci N, et al. The prevalence of IgG4-positive plasma cell infiltrates in inflammatory bowel disease patients without autoimmune pancreatitis. Turk J Gastroenterol. 2014 Oct;25(5):558-562. doi:10.5152/tjg.2014.5714.

29. Kotani H, Ohtsuka T, Okada S, Kusama M, Taniguchi T. A case of IgG4-related disease presented with Kimura disease-like skin eruption, rheumatoid arthritis-like abnormality and interstitial pneumonia. Clin Exp Dermatol. 2020 Aug;45(6):733-734. doi:10.1111/ced.14222.

30. Ishikawa H, Uruga H, Fujii T, Kurosaki A, Morokawa N, Takaya H. IgG4-related disease in the differential diagnosis of lung nodules. Respirol Case Rep. 2020 Mar 10;8(4):e00550. doi:10.1002/rcr2.550.

31. Tang J, Cai S, Ye C, Dong L. Biomarkers in IgG4-related disease: A systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2020 Apr;50(2):354-359. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.06.018.

32. Castro-Dopico T, Clatworthy MR. IgG and Fcγ Receptors in Intestinal Immunity and Inflammation. Front Immunol. 2019 Apr 12;10:805. doi:10.3389/fimmu.2019.00805.

33. Maehara T, Moriyama M, Nakamura S. Review of a novel disease entity, immunoglobulin G4-related disease. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2020 Feb;46(1):3-11. doi:10.5125/jkaoms.2020.46.1.3.

34. Miyoshi E, Shinzaki S, Fujii H, Iijima H, Kamada Y, Takehara T. Role of aberrant IgG glycosylation in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Proteomics Clin Appl. 2016 Apr;10(4):384-390. doi:10.1002/prca.201500089.

35. Koyabu M, Uchida K, Miyoshi H, et al. Analysis of regulatory T cells and IgG4-positive plasma cells among patients of IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases. J Gastroenterol. 2010 Jul;45(7):732-741. doi:10.1007/s00535-010-0199-3.

36. Watanabe T, Yamashita K, Kudo M. IgG4-Related Disease and Innate Immunity. Curr Top Microbiol Immunol. 2017;401:115-128. doi:10.1007/82_2016_42.

37. Satou A, Notohara K, Zen Y, et al. Clinicopathological differential diagnosis of IgG4-related disease: A historical overview and a proposal of the criteria for excluding mimickers of IgG4-related disease. Pathol Int. 2020 Jul;70(7):391-402. doi:10.1111/pin.12932.

38. Raess PW, Habashi A, El Rassi E, Milas M, Sauer DA, Troxell ML. Overlapping Morphologic and Immunohistochemical Features of Hashimoto Thyroiditis and IgG4-Related Thyroid Disease. Endocr Pathol. 2015 May;26(2):170-177. doi:10.1007/s12022-015-9368-5.

39. Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, Taylor FR. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. Curr Opin Rheumatol. 2011 Jan;23(1):119-124. doi:10.1097/BOR.0b013e3283412fd4.

40. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod Pathol. 2012 Sep;25(9):1181-1192. doi:10.1038/modpathol.2012.72.

41. Maehara T, Moriyama M, Nakamura S. Review of a novel disease entity, immunoglobulin G4-related disease. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2020 Feb;46(1):3-11. doi:10.5125/jkaoms.2020.46.1.3.

42. Bueverov AO, Kucheriavyi AO. IgG4-assotsiirovannaia bolezn': monografiia [IgG4-associated disease: monograph]. Moscow: Forte Print; 2014. 128 p. (in Russian).

43. Ling J, Wang H, Pan W, et al. Clinical and imaging features of IgG4-related kidney disease. Abdom Radiol (NY). 2020 Jun;45(6):1915-1921. doi:10.1007/s00261-020-02477-8.

44. Ebbo M, Grados A, Daniel L, et al. IgG4-related systemic disease: emergence of a new systemic disease? Literature review. Rev Med Interne. 2012 Jan;33(1):23-34. doi:10.1016/j.revmed.2011.08.012. (in

French).

45. Raparia K, Molina CP, Quiroga-Garza G, Weilbaecher D, Ayala AG, Ro JY. Inflammatory aortic aneurysm: possible manifestation of IgG4-related sclerosing disease. Int J Clin Exp Pathol. 2013;6(3):469-475.

46. Zhong W, Kam J, Beattie K, Yuminaga Y, Ferguson R, Ko R. A Rare Case of Ureteral IgG4 Disease Masquerading as Urothelial Carcinoma. Urology. 2018 Aug;118:e1-e2. doi:10.1016/j.urology.2018.05.019.

47. Chang J, Zhang W. Infrequent organ involvement of IgG4-related diseases: a literature review. Clin Rheumatol. 2018 May;37(5):1153-1159. doi:10.1007/s10067-018-4048-8.

48. Boban J, Ardalı S, Thurnher MM. Leptomeningeal form of Immunoglobulin G4-related hypertrophic meningitis with perivascular spread: a case report and review of the literature. Neuroradiology. 2018 Jul;60(7):769-773. doi:10.1007/s00234-018-2028-y.

49. Iida T, Wagatsuma K, Hirayama D, Yokoyama Y, Nakase H. The Etiology of Pancreatic Manifestations in Patients with Inflammatory Bowel Disease. J Clin Med. 2019 Jun 26;8(7):916. doi:10.3390/jcm8070916.

50. Virk R, Shinagare S, Lauwers GY, Yajnik V, Stone JH, Deshpande V. Tissue IgG4-positive plasma cells in inflammatory bowel disease: a study of 88 treatment-naive biopsies of inflammatory bowel disease. Mod Pathol. 2014 Mar;27(3):454-459. doi:10.1038/modpathol.2013.121.

51. Kuwata G, Kamisawa T, Koizumi K, et al. Ulcerative colitis and immunoglobulin G4. Gut Liver. 2014 Jan;8(1):29-34. doi:10.5009/gnl.2014.8.1.29.

52. Faria RJ, Clemente CM, Carneiro FP, Santos-Neto L. Can IgG4 Levels Identify the Ulcerative Colitis Subtype of Inflammatory Bowel Disease? Gastroenterology Res. 2015 Apr;8(2):178-185. doi:10.14740/gr648w.

Отримано/Received 04.02.2021
Рецензовано/Revised 19.02.2021
Прийнято до друку/Accepted 26.02.2021

Information about authors

T.S. Tarasova, post-graduate student, Department of intestinal diseases, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: ts.tarasova81@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-6444-6253

Yu.M. Stepanov, MD, PhD, DSc, Professor, Director of the State Institution "Institute Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; Chief Specialist of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine in Gastroenterology and Dietetics, Honored Doctor of Ukraine; e-mail: gastro@amnu.gov.ua; https://orcid.org/0000-0002-6721-2468

M.V. Stoikevych, PhD, Head of the Department of intestinal diseases, State Institution "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: stoykevich.marina@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-6111-7267

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

Yu.M. Stepanov, T.S. Tarasova, M.V. Stoykevich
SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro, Ukraine

IgG4 as a diagnostic marker of inflammatory bowel disease (literature review)

Abstract. Inflammatory bowel disease (IBD), namely ulcerative colitis and Crohn's disease, which are non-specific inflammation of the gastrointestinal tract, remain one of the most important problems of modern gastroenterology today. The golden standard for the diagnosis of IBD is an endoscopic and histological examination, but the detection and prospects of non-invasive biomarkers will improve the quality of diagnosis, allow developing new methods for predicting the severity of IBD, which in turn will improve therapy, change the quality life of patients with IBD. The studies of the role of humoral immunity in the pathogenesis of IBD have shown that IgG4 may be one of these markers. The article presents a review of modern literature sources on the value of IgG4 in the pathogenesis of IBD, the feasibility and specificity of the determination of IgG4 in blood plasma and tissue IgG4 as a criterion for differential diagnosis of IBD and the possibility of using it as a biomarker for predicting IBD. The search was performed using the database PubMed, MedLine, EMBASE, Cochrane library, Google scholar, Cyberleninka, eLibrary.

Keywords: inflammatory bowel disease; ulcerative colitis; Crohn's disease; IgG; IgG4; IgG4-related disease