

Г.И. Лысенко<sup>1</sup>  
Л.В. Химион<sup>1</sup>  
Е.А. Гармиш<sup>2</sup>  
С.В. Данилюк<sup>1</sup>  
О.Б. Яценко<sup>1</sup>

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ. IgG4-СВЯЗАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

<sup>1</sup>Институт семейной  
медицины Национальной  
медицинской академии  
последипломного  
образования  
им. П.Л. Шупика, Киев

<sup>2</sup>ГУ «Национальный научный  
центр «Институт кардиологии  
им. Н.Д. Стражеско»  
НАМН Украины», Киев

В статье представлен обзор современных научных данных, касающихся IgG4-связанного заболевания и спектра ассоциированных с ним состояний.

**Ключевые слова:** IgG4-  
связанное заболевание,  
псевдоопухоль, аутоиммунный  
панкреатит, мультифокальный  
фиброз.

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) — недавно описанное иммунозависимое системное заболевание, характеризующееся диффузной или очаговой воспалительной инфильтрацией пораженных органов и тканей плазматическими клетками, экспрессирующими IgG4 с последующим развитием облитерирующего флебита и фибросклероза соответствующих органов, сопровождающееся повышением содержания IgG4 в сыворотке крови. Заболевание протекает с разной степенью агрессивности, с поражением одного органа (например поджелудочной железы — ПЖ) или с мультисистемным поражением. Природа фиброзирующего процесса, характерного для IgG4-C3, остается невыясненной, однако все проявления данного заболевания в целом хорошо поддаются терапии иммуносупрессантами, в частности глюкокортикоидами (ГК), особенно при ранней инициации такого лечения, что определяет необходимость и важность ранней диагностики и разработки соответствующих диагностических критериев.

Номенклатура заболеваний и синдромов, связанных с патологическим накоплением IgG4, продолжает развиваться и уточняться. Так, в медицинской литературе IgG4-C3 также обозначается как: IgG4-связанное системное заболевание, IgG4-связанное склерозирующее заболевание, мультифокальный фибросклероз, IgG4-мультиорганное лимфопролиферативное нарушение, системный IgG4-связанный плазматический синдром и др. Отсутствие единой номенклатуры и терминологии по IgG4-зависимым состояниям усложняет как поиск информации, так и взаимопонимание специалистов, участвующих в разработке данной проблемы.

В таблице представлены заболевания/синдромы, которые согласно современным данным относятся к спектру IgG4-C3.

Таблица

Спектр состояний, относящихся к IgG4-C3

| Орган/система/<br>анатомическая<br>структура | Клинико-патогистологические признаки   |
|--|--|
| Центральная нервная система                  | Идиопатический гипертрофический пахименингит, гипофизит  |
| ПЖ   | Лимфоплазмозитарный склерозирующий панкреатит (ЛПСР) (аутоиммунный панкреатит –АИП тип I)  |
| Желчевыводящие пути                          | Склерозирующий холангит (СХ)   |
| Желчный пузырь                               | Бескаменный СХ   |
| Печень                                       | СХ внутривнутрипеченочных желчных потоков, воспалительная псевдоопухоль, портальный склероз, лобулярный гепатит, каналикулярный холестаз |
| Слюнные железы                               | Хронический склерозирующий сиалоаденит (опухоль Кютнера), хронический сиалоаденит и дакриоцистит (болезнь Микулича – БМ)                 |
| Шея  | Идиопатический фиброз шеи  |
| Глазница, глаза                              | Псевдоопухоль глазницы, БМ, эозинофильный фиброз   |
| Щитовидная железа                            | Тиреоидит Риделя   |
| Легкие                                       | Легочная воспалительная псевдоопухоль, интерстициальная пневмония  |
| Почки, мочеточники                           | Тубулоинтерстициальный нефрит, псевдоопухоль почки, мембранозный гломерулонефрит   |
| Загрудинное пространство                     | Склерозирующий медиастинит   |
| Ретроперитонеальное пространство             | Ретроперитонеальный фиброз   |
| Сосуды                                       | Воспалительная аневризма брюшной аорты, хронический склерозирующий аортит  |
| Предстательная железа                        | Простатит  |
| Молочные железы                              | Склерозирующий мастит  |
| Лимфатические узлы                           | Лимфаденопатия с инфильтрацией плазматическими клетками  |

Следует отметить, что у одного больного может наблюдаться различный спектр и комбинация (см. таблицу) заболеваний. По данным Института ревматологии РАМН, среди обследованных пациентов с IgG4-C3 чаще всего выявляется мультифокальный фиброз (33%), псевдоопухоль орбиты (32%), ретроперитонеальный фиброз (13%) и БМ (10%) (Седышев С.Х. и соавт., 2011).

Кроме того, рассматривается возможность отнесения к спектру проявлений IgG4-C3 следующих заболеваний/состояний:

- констриктивный перикардит;
- реактивная фиброзирующая нодулярная псевдоопухоль желудочно-кишечного тракта;
- склерозирующая ангиоматоидная нодулярная трансформация (селезенки);
- склерозирующий мезентерит;
- кожная псевдолимфома.

IgG4 — подкласс IgG с минимальной из всех известных четырех подклассов данного иммуноглобулина концентрацией в сыворотке крови (в среднем — 0,35–0,51 мг/мл). У здоровых людей содержание IgG4 в сыворотке крови подвержено значительным колебаниям, чаще всего в пределах 10–1,4 мг/мл; уровень  $\geq 2$  мг/мл отмечают в редких случаях; содержание этого иммуноглобулина в целом выше у мужчин и лиц старшего возраста. IgG4 не активирует комплемент, имеет сниженные эффекторные свойства по сравнению с другими подклассами IgG. Синтез IgG4 частично стимулируется Th2-зависимыми цитокинами. Известно, что этот подкласс иммуноглобулинов, наряду с IgE, играет значительную роль в патогенезе atopических процессов (бронхиальная астма, atopическая экзема, буллезный дерматит). Однозначно роль IgG4 в развитии системного фибросклероза остается на сегодняшний день четко неустановленной.

Впервые IgG4 как возможный патогенетический фактор развития иммунозависимого воспаления был рассмотрен в концепции АИП I, лимфоплазматического склерозирующего панкреатита (ЛПСП) (Yoshida et al., 1995), основными клинико-гистопатологическими характеристиками которого являются: развитие в основном у мужчин в возрасте около 60 лет, умеренный/не выраженный абдоминальный синдром, безболезненная механическая желтуха; наличие в сыворотке крови различных аутоантител (антинуклеарных (АНА), ревматоидного фактора (РФ)); гипергаммаглобулинемия, повышение уровня IgG4 в сыворотке крови; диффузное или очаговое уплотнение ПЖ при визуализирующих исследованиях, часто принимаемое за карциному ПЖ; при патогистологическом исследовании (очень часто после тотальной панкреатоэктомии!) выявляются типичные признаки: лимфоплазматическая инфильтрация с большим количеством IgG<sup>+</sup>4-плазматических клеток (по разным диагностическим критериям >10–30 клеток в поле зрения) при отсутствии нейтрофилов (может присутствовать умеренное количество эозинофилов), наличие интерстициального перидуктального фиброза и облитерирующего флебита; довольно часто ЛПСП

сочетается с другими заболеваниями аутоиммунной природы (сиалоаденит, болезнь Шегрена, болезнь Крона, язвенный колит, СХ, многоочаговый фибросклероз).

Японские исследователи (Kawaguchi K. et al., 1991) предположили, что ЛПСП — системное заболевание, поскольку у пациентов выявляли гистологически идентичные изменения в ряде других органов — желчевыводящих путях, слюнных железах, ретроперитонеальной клетчатке. На современном этапе Y. Zen и соавторами (2004; 2005) предложено новую концепцию развития IgG4-C3 разных органов, в связи с которой многие «старые» заболевания нуждаются в пересмотре классификации и диагностических критериев, а также подходов к лечению, поскольку многие из этих заболеваний проявляются формированием опухолевидных образований различных органов, вызывающих подозрение на злокачественные новообразования с последующим оперативным вмешательством, в то время как псевдоопухоли, связанные с IgG4-зависимым фиброзом, достаточно успешно поддаются терапии ГК.

Например, IgG4-зависимый СХ ранее определялся как первичный склерозирующий холангит (ПСХ), однако гистологически и рентгенологически — это разные патологии, лечение которых также принципиально различное — ГК-терапия для IgG4 СХ и трансплантация печени — для ПСХ.

В настоящее время обсуждается аллергическая и аутоиммунная теории патогенеза IgG4-C3; обсуждается этиологическая связь АИП I типа с инфекцией *H. pylori* (Guarneri F. et al., 2005; Kountouras J. et al., 2005; Chang M.C. et al., 2009) с развитием аутоиммунного ответа на антигены *H. pylori* на фоне имеющейся недостаточности функции регуляторных Т-лимфоцитов, что приводит к прогрессирующему накоплению в поврежденных тканях CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, FOXP3<sup>+</sup> регуляторных Т-лимфоцитов и сопровождается активацией синтеза Th2-цитокинов (интерлейкин-4, -5, -13) (Koyabu M. et al., 2010; Tanaka A. et al., 2012). Другими авторами (Akitake R. et al., 2010) предложена гипотеза развития чрезмерного иммунного ответа у больных на собственную микрофлору желудочно-кишечного тракта. Иммунозависимые механизмы патогенеза данного заболевания подтверждаются выявлением иммунокомплексных депозитов вдоль базальных мембран ацинусов ПЖ и тубулярного аппарата почек (Deshande V., 2006).

В последнее время разными исследователями (Motosugi U. et al., 2009; Takahashi N. et al., 2009) опубликованы также данные о наличии ряда злокачественных новообразований у некоторых пациентов с диагнозом IgG4-C3. Так, исследователями клиники Мейо опубликована информация о выявлении 4 случаев В-клеточной лимфомы в процессе наблюдения 111 пациентов с IgG4-C3; сообщается о случаях развития лимфомы маргинальной зоны у пациентов со склерозирующей псевдоопухолью глазницы, а также — протоковой аденокарциномы ПЖ, аденокарциномы легких,

протоколов слюнных желез, злокачественных новообразований мочеточников и кишечника у таких больных (Takahashi N. et al., 2009). В то же время причинно-следственная связь между этими патологиями остается неизвестной.

### ДИАГНОЗ IGG4-C3

Хотя IgG4-C3 является недавно выделенным и не до конца изученным заболеванием, можно утверждать, что оно не относится к редким. По современным данным исследователей из Японии, в год только в этой стране может регистрироваться 336–1300 новых случаев.

Так же, как и для ряда других заболеваний, диагноз IgG4-C3 невозможно установить, если врач не знает о существовании такой патологии и не заподозрит ее у конкретного пациента при наличии определенных симптомов.

Диагностические критерии IgG4-C3, предложенные разными исследовательскими группами, ориентированы как на клинические, так и на патогистологические признаки; на современном этапе изучения данной патологии продолжают уточняться. В основу всех алгоритмов диагностики легли диагностические критерии АИП. В определенной степени диагноз IgG4-C3 всегда является спорным, поскольку даже гистологические проявления типичного фиброзирующего процесса могут отличаться в зависимости от особенностей структуры пораженного органа. В то же время, без сомнения, существуют и совершенно типичные патологические изменения в пораженных тканях независимо от вовлеченного органа: лимфоплазмоцитарная инфильтрация, типичный фиброз, облитерирующий флебит, незначительно/средневыраженная эозинофилия.

Общие диагностические критерии IgG4-C3 (Okazaki et al., 2006):

1. Диффузное или фокальное увеличение/опухолевидное образование в одном или более органах.
2. Повышение уровня IgG4 в сыворотке крови >135 мг/дл.

#### 3. Гистологические признаки:

- a. значительная инфильтрация лимфоцитами и плазмócитами с фиброзом без нейтрофильной инфильтрации;
- b. большое количество IgG4-позитивных клеток в инфильтрате (>10 в поле зрения) и/или соотношение IgG4-/IgG-позитивных клеток >40%;
- c. муароформный фиброз;
- d. облитерирующий флебит.

Диагноз устанавливается при наличии следующих критериев: 1+2; 1+3 (a/b); 2+3 (a/b); 3 (a, b, c, d).

Важно подчеркнуть, что ни выявление IgG4-экспрессирующих клеток в тканях, ни выявление повышенного уровня IgG4 в сыворотке крови не является абсолютно специфичным признаком IgG4-C3, на современном этапе большинство исследователей поддерживают необходимость определения как повышенного количества IgG4-экспрессирующих плазматических клеток, так и увеличенного соотно-

шения IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup>-позитивных плазматических клеток в инфильтрате пораженного органа в качестве диагностического критерия.

Диагностические критерии исследователей MOLPS (IgG4-связанный мультиорганный лимфопрлиферативный синдром — МОЛПС) (Masaki Y. et al., 2008):

1. Повышенный уровень IgG4 в сыворотке крови >135мг/дл

и

2. Гистопатологические изменения, включающие лимфоцитарную и плазмоцитарную инфильтрацию (IgG4-позитивными плазматическими клетками), соотношение IgG4+/IgG плазматических клеток >40% с признаками типичного фиброза или склероза.

Для установления диагноза требуется наличие обоих критериев, при этом необходимо исключить наличие саркоидоза, болезни Кастелмана, васкулита Вегенера, лимфомы и карциномы. Пациенты с наличием одного из указанных критериев относятся к «возможному IgG4-МОЛПС». Лица с наличием обоих критериев и установленного диагноза другого заболевания (например болезнь Шегрена) описываются как имеющие болезнь Шегрена с возможным IgG4-ассоциированным МОЛПС. Пациенты с установленным диагнозом IgG4-МОЛПС, у которых не отмечено улучшения при лечении ГК, требуют дообследования и пересмотра диагноза.

Диагностический подход при установлении «возможного IgG4-ассоциированного МОЛПС»:

Является достаточным для подозрения на IgG4-ассоциированный МОЛПС:

1. Наличие одного из нижеуказанных признаков:
  - a. симметричный отек одной из слезных или слюнных желез;
  - b. аутоиммунный панкреатит;
  - c. воспалительная псевдоопухоль;
  - d. ретроперитонеальный фиброз;
  - e. гистологические признаки, похожие на лимфоплазмцитоз или болезнь Кастелмана.

2. Наличие по меньшей мере двух из нижеуказанных признаков:

- a. односторонний отек одной из слезных или слюнных желез;
- b. орбитальный опухолевидный отек;
- c. аутоиммунный гепатит;
- d. СХ;
- e. простатит;
- f. пахименингит;
- g. интерстициальный пневмонит;
- h. медиастинальный фиброз;
- i. тиреоидит или гипотиреоз;
- j. гипофизит;
- k. воспалительная аневризма.

3. Типичные изменения у пациентов с IgG4-ассоциированным МОЛПС:

- a. поликлональная IgG-гаммопатия;
- b. повышение уровня IgE в сыворотке или эозинофилия;

- c. гіпокомплементемія или наличие імунних комплексів в сыворотке крови;
- d. опухолевидная трансформація лимфоузлов или лимфаденопатія с вираженим накопленням радіоактивних меток при скануванні.

### ОТДЕЛЬНЫЕ НОЗОЛОГИИ, ВХОДЯЩИЕ В IGG4-СЗ

1. БМ — клиническое состояние, сопровождающееся двухсторонним симметричным дакриoadенитом (отек слезных желез) и сиалоаденитом (отек околоушных и подчелюстных слюнных желез). До последнего времени в связи с отнесением симптомов БМ к синдрому Шегрена (СШ) этому заболеванию как отдельной нозологической единице, практически не уделялось внимания со стороны врачей и исследователей. Однако в связи с изучением проявлений и симптомов IgG4-СЗ исследователями из Японии (Yamamoto M. et al., 2005) установлено, что БМ является одним из проявлений этой системной патологии. В результате проведенного в Японии ретроспективного национального исследования было доказано, что БМ и СШ характеризуются рядом отличий: 1) среди больных с истинным СШ преобладают женщины, среди пациентов с БМ — мужчины; 2) у пациентов с IgG4-ассоциированной БМ наблюдается значительный отек желез (слезных, слюнных), однако без клинически значимых симптомов сухости (ксерофтальмия, ксеростомия); 3) частота выявления аутоантител (РФ, АНА, анти-SSA, анти-SSB) значительно ниже при БМ, чем при СШ; 4) уровень IgG4 и IgG4<sup>+</sup>-позитивных плазматических клеток в сыворотке крови повышен при БМ; 5) частота выявления сопутствующего аллергического ринита, бронхиальной астмы, повышенного уровня IgE и количества эозинофилов в периферической крови значительно больше при БМ, чем при СШ, что позволяет предположить вовлечение аллергических механизмов в патогенез БМ.

Таким образом, при оценке пациента с дакриoadенитом и сиалоаденитом перед врачом стоит достаточно сложная диагностическая задача, поскольку при установлении диагноза IgG4-ассоциированной БМ наиболее эффективным лечением является применение ГК, в то время как больные с СШ требуют применения базисных лекарственных препаратов и, возможно, ГК, а пациенты с лимфомой, саркоидозом — применения специальных схем лечения. Японским обществом по изучению синдрома Шегрена в 2008 г. предложены диагностические критерии IgG4-ассоциированной БМ (Masaki Y., Umehara H., 2009):

Диагностические критерии системной IgG4-ассоциированной БМ:

1. Персистирующий (>3 мес) симметричный отек слезных, околоушных, подчелюстных слюнных желез, при вовлечении не менее 2 пар из них.
2. Высокий уровень IgG4 в сыворотке крови (>135мг/л).
3. Значительная инфильтрация желез IgG4-позитивными плазматическими клетками (со-

отношение IgG4-/IgG-позитивных клеток >40% в тканях при гистологическом исследовании). Для гистологического исследования следует брать биоптаты из крупных желез, поскольку в мелких железах не удастся получить доказательств наличия лимфоцитарных инфильтратов.

Диагноз БМ устанавливается при наличии комбинации критерия 1 с критерием 2 и/или 3. Дифференциальный диагноз проводится с васкулитом Вегенера, саркоидозом, лимфомой, болезнью Кастелмана.

#### 2. АИП I, ЛПСР.

Имеет симптоматику, схожую с карциномой ПЖ, в 4–10% выявляется при гистологическом исследовании после проведенного удаления ПЖ.

Клинические диагностические критерии АИП I (Японское панкреатологическое общество, 2006) (Orazaki K. et al., 2006):

1. Диффузное или сегментарное сужение главного панкреатического протока с нечетким контуром и диффузным или локальным увеличением ПЖ по результатам визуализирующих исследований (УЗИ, КТ, МРТ).

2. Высокий уровень  $\gamma$ -глобулина, IgG или IgG4 в сыворотке крови или наличие аутоантител (АНА, РФ).

3. Значительный интралобулярный фиброз, инфильтрация лимфоцитами или плазматическими клетками в перидуктальной зоне, иногда с наличием лимфоидных фолликулов в ПЖ. Биопсия ПЖ является высокоинвазивной процедурой, поскольку получение качественных биоптатов в основном возможно лишь при открытой лапаротомии.

Для установления диагноза необходимо наличие критерия 1 вместе с критерием 2 и/или критерием 3. Однако необходим дифдиагноз с карциномой ПЖ, карциномой желчевыводящих путей (так как около 4% пациентов с карциномой ПЖ имеют повышенные уровни IgG4 в сыворотке крови и лимфоцитарную инфильтрацию ПЖ).

Диагностические критерии АИП типа I продолжают обсуждаться и, возможно, будут через некоторое время дополнены новыми критериями. Так, согласно результатам ряда международных конференций, посвященных проблеме АИП, хотя окончательные критерии не утверждены, но к критериям международного консенсуса по АИП относятся, кроме вышеуказанных, хороший терапевтический ответ на применение системной терапии ГК (улучшение симптомов в течение первых недель лечения). В то же время можно предположить, что и у пациентов с карциномой на ранних стадиях может быть положительный первый ответ на применение ГК.

4. Идиопатическое воспаление (псевдоопухоль) орбиты (ИВО).

Пациентам с опухолевидным поражением глазницы часто устанавливают диагноз ИВО, в которое могут вовлекаться орбита, наружные глазодвигательные мышцы, слезная система, оптический нерв или склера.

Гистологические исследования биоптатов, проведенные T. Kubota и соавторами (2010), пока-

зали, что ИВО может иметь IgG4-ассоциированную природу примерно в 42% случаев, при этом у 70% пациентов с IgG4-ассоциированным ИВО определяли и другие признаки системного заболевания, такие как лимфаденопатия, сиалоаденит, АИП.

#### 5. Идиопатический склероз тканей шеи.

Идиопатический шейный склероз, проявляющийся склерозированием мягких тканей шеи, часто паравертебральных, очевидно, является компонентом мультифокального фиброза. Исследованиями W. Cheuk и соавторов (2010) гистологически продемонстрирована связь этой патологии с IgG4.

6. Реактивные нодулярные фиброзные псевдоопухли желудочно-кишечного тракта.

Результаты исследований последних лет подтверждают, что IgG4-СЗ лежит в основе всех псевдоопухлевых фиброзных образований в человеческом организме, в том числе определяемых в желудке, толстой и тонкой кишке.

#### 7. Тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН).

Поражение почек при IgG4-СЗ включает псевдоопухли почечной паренхимы и ТИН (по некоторым данным — также мембранозный гломерулонефрит), клинически обычно проявляется умеренной почечной недостаточностью; при КТ могут выявляться множественные гиподенсные участки в почках.

Гистологическими исследованиями Y. Raissian и соавторов (2011) показано, что, в ряде случаев, при гломерулонефрите, связанном с системной красной волчанкой, при болезни минимальных изменений, при ТИН, не связанном с токсическим воздействием, в основе поражения почки — накопление плотных иммунных комплексов, содержащих IgG4, вдоль базальной мембраны тубулярно-го аппарата.

#### 8. Поражение легких.

Чаще всего визуализирующими методами исследования выявляются участки инфильтрации, множественные тени в легких, сопровождающиеся увеличением перибронхиальных лимфатических узлов, регрессирующих при применении ГК.

#### 9. Лимфаденопатия.

Бессимптомная IgG4-связанная лимфаденопатия является частым проявлением заболевания, которое сопутствует другим проявлениям (например регистрируется у 80% пациентов с АИП) либо является начальным или единственным его признаком. Обычно выявляются множественные группы увеличенных (в среднем до 2 см) лимфоузлов в разных регионах. Наиболее часто вовлекаются лимфоузлы средостения, брюшной полости и подмышечные. При гистологическом исследовании определяются следующие изменения:

I тип — изменения, похожие на мультицентрическую болезнь Каstellмана.

II тип — фолликулярная гиперплазия.

III тип — внутрифолликулярное распространение.

IV тип — прогрессирующие изменения герминативного центра.

V тип — псевдотуморозные воспалительные изменения.

## ЛЕЧЕНИЕ

Несмотря на значительный интерес исследователей к IgG4-СЗ, относительно небольшая часть публикаций посвящена освещению подходов к лечению этого заболевания. Большая часть данных по лечению IgG4-СЗ касается АИП типа I.

Основой лечения IgG4-СЗ является применение ГК. При АИП I у 21 пациента проведено сравнительное исследование эффективности применения пульс-терапии метилпреднизолоном (500 мг внутривенно 3 раза в неделю в течение 2 нед) и пероральной терапии преднизолоном (30–40 мг/сут в течение 2 нед) с последующим приемом преднизолона перорально в обеих группах с постепенным снижением суточной дозы. Исследованием установлено практически одинаковый эффект двух описанных схем лечения с существенным уменьшением размеров и фиброза ПЖ, а также стриктура желчных протоков в процессе лечения (Tomiyama T. et al., 2011).

Хороший ответ на лечение ГК продемонстрирован в исследовании (Bjomsson E. et al., 2011) у пациентов с IgG4-ассоциированным холангитом. Применение ГК в течение 2 мес сопровождалось уменьшением фиброзных изменений в протоках и значительным снижением уровня IgG4 в сыворотке крови. К сожалению, после прекращения приема ГК у половины пациентов отмечено возобновление болезни.

Недавно также опубликованы данные по успешному применению ритуксимаба для лечения IgG4-СЗ у 10 пациентов (Khosroshahi A. et al., 2010).

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Седышев С. Х., Васильев В. И., Ковригина А. М.** (2011) Диагностика новой нозологической группы: IgG4-ассоциированное системное заболевание. Научно-практическая ревматология. Сборник материалов II конгресса ревматологов России, 26–29 апреля 2011. Ярославль, с. 70.
- Akitake R., Watanabe T., Zaima C. et al.** (2010) Possible involvement of T helper type 2 responses to Toll-like receptor ligands in IgG4-related sclerosing disease. *Gut*, 59: 542–545.
- Bjomsson E., Chari S., Silvera M. et al.** (2011) Primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G4: clinical characteristics and response to therapy. *Am. J. Ther.*, 18: 198–205.
- Chang M.C., Chang Y.T., Wei S.C. et al.** (2009) Autoimmune pancreatitis associated with high prevalence of gastric ulcer independent of *Helicobacter pylori* infection status. *Pancreas*, 38: 442–446.
- Cheuk W., Tam F.K., Chan A.N. et al.** (2010) Idiopathic cervical fibrosis: a member of IgG4-related sclerosing diseases — report of 4 cases, 1 complicated by composite lymphoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, 34: 1678–1685.
- Deshpande V., Chicano S., Finkelberg D. et al.** (2006) Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. *Am. J. Surg. Pathol.*, 30: 1537–1545.
- Guarneri F., Guarneri C., Benvenga S.** (2005) *Helicobacter pylori* and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J. Cell Mol. Med.*, 9: 741–744.
- Kawaguchi K., Koike M., Tsuruta K. et al.** (1991) Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum. Pathol.*, 22: 387–395.
- 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: 1755–1762.

**Kountouras J., Zavos C., Chatzopoulos D.** (2005) A concept on the role of *Helicobacter pylori* infection in autoimmune pancreatitis. *J. Cell Mol. Med.*, 9: 196–207.

**Koyabu M., Uchida K., Miyoshi H. et al.** (2010) Analysis of regulatory T-cells and IgG4-positive plasma cells among patients of IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases. *J. Gastroenterol.*, 45: 732–741.

**Kubota T., Moritani S., Katayama M et al.** (2010) Ocular adnexal IgG4-related lymphoplasmacytic infiltrative disorder. *Arch. Ophthalmol.*, 128: 577–584.

**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., Umehara H.** (2009) IgG4-related disease – the diagnostic confusion and how to avoid it. *Jap. J. Clin. Immunol.*, 32: 478–483.

**Motosugi U., Ichikawa T., Yamaguchi H. et al.** (2009) Small invasive ductal adenocarcinoma of the pancreas associated with lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Pathol. Int.*, 59: 744–747.

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

**Raissan Y., Nasr S.H., Larsen C.P. et al.** (2011) Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 22: 1343–1352.

**Takahashi N., Ghazale A.H., Smyrk T.C. et al.** (2009) Possible association between IgG4-associated systemic disease with or without autoimmune pancreatitis and non-Hodgkin lymphoma. *Pancreas*, 38: 523–526.

**Tanaka A., Moriyama M., Nakashima H. et al.** (2012) Th2 and regulatory immune reactions contributes to IgG4 production and the initiation of Mikulicz's disease. *Arthritis Rheum.*, 64: 254–263.

**Tomiyama T., Uchida K., Matsushita M. et al.** (2011) Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *J. Gastroenterol.*, 46: 696–704.

**Zen Y., Harada K., Sasaki M. et al.** (2004) IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis. Do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am. J. Surg. Pathol.*, 28: 1193–1203.

**Zen Y., Kitagawa S., Minato H. et al.** (2005) IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Hum. Pathol.*, 36: 710–717.

**Yamamoto M., Takahashi H., Sugai S. et al.** (2005) Clinical and pathological characteristics of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic exocrinopathy). *Autoimmun. Rev.*, 4: 195–200.

**Yoshida K., Toki F., Takeuchi T. et al.** (1995) Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.*, 40: 1561–1568.

## НОВИНИ МЕДИЦИНИ.

### IgG4-ПОВ'ЯЗАНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ

**Г.І. Лисенко, Л.В. Хіміон, О.О. Гарміш,  
С.В. Данилюк, О.Б. Яценко**

**Резюме.** У статті наведено огляд сучасних наукових даних щодо IgG4-пов'язаного захворювання і спектра асоційованих із ним станів.

**Ключові слова:** IgG4-пов'язане захворювання, псевдопухлина, аутоімунний панкреатит, мультифокальний фіброз.

## NEWS OF MEDICINE.

### IgG4-RELATED DISEASE

**G.I. Lysenko, L.V. Khimion, E.A. Garmish,  
S.V. Danyliuk, O.B. Yashchenko**

**Summary.** The article is a review of the update scientific data about IgG4-related disease and associated disorders.

**Key words:** IgG4-related disease, inflammatory pseudotumor, autoimmune pancreatitis, multifocal fibrosis.

### Адрес для переписки:

Лисенко Григорій Іванович  
04112, Київ, ул. Дорогожицька, 9  
Национальная медицинская академия  
последипломного образования  
имени П.Л. Шупика,  
Институт семейной медицины

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Вплив старіння на розвиток та ведення ревматоїдного артриту

Кількість людей похилого віку, хворих на ревматоїдний артрит (РА), зростає переважно внаслідок збільшення середньої очікуваної тривалості життя. Запропоновано багато теорій для пояснення процесу старіння, включаючи накопичення пошкоджень ДНК і як результат — зміну біологічних процесів. Такі зміни можуть впливати на розвиток та/або перебіг захворювання. На відміну від хронологічного віку, біологічний вік зумовлюється змінами біологічних функцій людини, що справляє значний вплив на здатність протистояти хворобі. До того ж, у людей літнього віку частіше наявні супутні захворювання. У сукупності ці фактори ускладнюють лікування хвороби та потребують ретельного ведення пацієнта. І справді, хоча результати клінічних досліджень свідчать, що у пацієнтів літнього віку з РА

DMARDs та біологічні агенти мають хорошу ефективність та непогано переносяться, таких пацієнтів часто неправильно ведуть та недостатньо лікують. На жаль, немає достатньої кількості даних для розробки науково обґрунтованих методичних рекомендацій для цієї категорії хворих, оскільки часто пацієнтів літнього віку виключають із клінічних досліджень у зв'язку з віковими обмеженнями та супутніми захворюваннями. Таким чином, у пацієнтів літнього віку потрібно провести додаткові клінічні дослідження, в яких схеми лікування розроблено з урахуванням результатів обстеження хворих. У огляді звертається увага на патофізіологічні аспекти старіння та їх значення для ведення хворих на РА похилого віку.

**Annemieke M.H. Boots, Andrea B. Maier, Piet Stinissen, Pierre Masson, Rik J. Lories & Filip De Keyser** (2013) The influence of ageing on the development and management of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, doi:10.1038/nrrheum.2013.92