

IGG4 - АСОЦІЙОВАНІ ЗАХВОРЮВАННЯ – НОВА КЛАСИФІКАЦІЙНА ОДИНИЦЯ В РЕВМАТОЛОГІЇ

Петелицька Л.Б., Юр'єва Г.О.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ключові слова: IgG4-асоційовані захворювання, аутоімунний панкреатит, хвороба Мікуліча, тиреоїдит Ріделя, псевдопухлина орбіти, мультифокальний фіброзклероз, запальна аневризма черевної аорти, хронічний склерозуючий аортит

IgG4 – асоційовані захворювання (IgG4-АЗ) – це гетерогенна група захворювань, які до недавнього часу були відомі медичній науці під різними назвами (IgG4-асоційоване системне захворювання, IgG4-асоційоване аутоімунне захворювання, мультифокальний фіброзклероз, IgG4-позитивний мультиорганний лімфопроліферативний синдром, системний IgG4-асоційований плазматичний синдром та ін.), і тільки нещодавно об'єднані в одну групу, що включає такі нозологічні одиниці, як аутоімунний панкреатит (АП), хвороба Мікуліча (ХМ), тиреоїдит Ріделя (ТР), псевдопухлина орбіти, мультифокальний фіброзклероз, запальна аневризма черевної аорти, хронічний склерозуючий аортит, простатит та інші [1]. Перелік цих захворювань кожного року переглядається та доповнюється (див. табл.). Характерною особливістю даної групи захворювань є наявність дифузної або вогнищової запальної інфільтрації уражених органів і тканин плазматичними клітинами з експресією IgG4 і подальшим розвитком фіброзу відповідних органів, що у 60-70% випадків супроводжується підвищеннем вмісту IgG4 в сироватці крові [2, 3]. У хворих з Ig G4-АЗ можливе ураження як одного органу, так і мультифокальні прояви.

Епідеміологія даної патології недостатньо вивчена, проте за даними популяційних досліджень 38-62% хворих – представники чоловічої статі у віці понад 50 років [4]. Національне дослідження АП в Японії вказує на співвідношення чоловіків і жінок приблизно 2,8:1 [5]. Переображення чоловіків серед хворих з Ig G4-АЗ має важливе значення для проведення диференційного діагностики з синдромом Шегрена (СШ) та первинним біліарним цирозом, де помітна перевага жінок [6].

Якщо розглядати детальніше IgG4-асоційований аортит та запальну аневризму аорти, то картина захворюваності тут більш чітка. Хворіють в основному чоловіки віком від 65 до 75 років [7]. Вченими Stone та Khosroshahi було досліджено 638 хворих після резекції грудного відділу аорти та виявлено, що на долю IgG4-АЗ приходиться 9% всіх хворих з діагнозом неінфекційного аортиту [8]. Вчені з Японії в своїх дослідженнях виявили у 4 з 10 хворих на запальну аневризму черевної аорти підвищення рівня сироваткового IgG4 та інфільтрацію IgG4-позитивними плазматичними клітинами [9].

В іншому японському дослідженні 104 хворих, які перенесли хірургічне лікування уражень артерій, в тому

Таблиця 1.

**Перелік нозологічних одиниць, включених в перелік IgG4-АЗ
(адаптовано за Khosroshahi і Stone, 2011)**

Уражений орган	Назва захворювання
Підшлункова залоза	Аутоімунний панкреатит
Жовчовивідні шляхи	Склерозуючий холангіт
Слинні та слізні залози	Хвороба Мікуліча
Підщелепні залози	Пухлина Кюттера
Щитоподібна залоза	Тиреоїдит Ріделя
Заочеревинний простір	Ретроперитонеальний фіброз (хвороба Ормонда)
Середостіння	Медіастінальний фіброз
Аорта	Хронічний склерозуючий аортит
Абдомінальна аорта	Запальний абдомінальний аортит
Орбіти	Псевдопухлина орбіти
Орбіти та приносові пазухи	Еозинофільний ангіоцентричний фіброз
Орбіти, щитоподібна залоза, заочеревинний простір, середостіння та інші тканини	Мультифокальний фіброзклероз
Нирки	Ідіопатичний гіпокомплектемічний тубулointерстиціальний нефрит з тубулointерстиціальними депозитами

числі 30 хворих з аневризмою периферичних артерій та 74 хворих з облітеруючим атеросклерозом було виявлено, що в 4 з 30 хворих з аневризмою (13,3%, ураження стегнових та підколінних артерій) наявна дифузна інфільтрація численними IgG4-позитивними плазмоцитами, що говорить про наявність IgG4-A3 у цих хворих. Водночас у хворих з облітеруючим атеросклерозом не було виявлено жодного випадку IgG4-A3 [10].

Діагностичні критерії IgG4-A3 базуються на клінічних, радіологічних, імунологічних та гістопатологічних особливостях та включають такі характеристики [11]:

- клінічно-дифузний або вогнищевий набряк чи пухлиноподібне утворення в одному чи більше органах;
- підвищення рівня IgG4 в сироватці крові більше, ніж 135 мг/дл;
- гістологічно:
 - A. значна інфільтрація лімфоцитами і плазмоцитами з фіброзом без нейтрофільної інфільтрації;
 - B. велика кількість IgG4-позитивних клітин в інфільтраті (>10 в полі зору) і /або співвідношення IgG4-/IgG-позитивних клітин $>40\%$ або >10 IgG4+ плазматичних клітин /в полі зору.

При наявності всіх трьох критеріїв діагноз IgG4-A3 – визначений, при наявності 1+3 – вірогідний, а 1+2 – можливий.

Тим не менш, діагностика даної групи захворювань вимагає виключення наявності злокісних пухлин і схожих захворювань (наприклад, СШ, первинний склерозуючий холангіт, хвороба Кастельмана, вторинний фіброз заочеревинного простору, гранулематоз Вегенера, саркоїдоз, синдром Черджа-Страсса).

Нормальний рівень IgG4 в сироватці крові не виключає IgG4-A3 [12]. У 5% здорових людей та 10% хворих зі злокісними панкреатобіліарними пухлинами визначається підвищений рівень IgG4 [13]. Чутливість та специфічність визначення рівня IgG4 в сироватці крові для діагностики IgG4-A3 коливається від 68 до 95% і від 80 до 99% відповідно [14,15,16].

Етіопатогенез IgG4-A3 на даний час невідомий. Розглядається як аутоімунна, так і алергічна теорії [17]. Серед генетичних факторів, які асоціюються з розвитком даної групи захворювань, варто відмітити серотипи HLA DRB1*0405 і DQB1*0401 [18]. Існує гіпотеза про молекулярну мімікруючу між *H.pylori* та клітинами ацинусів підшлункової залози [4].

Хоча у хворих з IgG4-A3 рівень IgG4 в сироватці крові може у 50 разів перевищувати верхню межу норми, його роль в патогенезі залишається неясною. IgG4 – це найменший численний субклас IgG, який складає лише 5 % від загального IgG в сироватці крові здорових дорослих (норми його сироваткового рівня коливаються від 0,05 до 1,4 г/л) [12]. IgG4, на відміну від інших класів IgG, не активує комплемент і відіграє обмежену роль в імунній стимуляції. Синтез IgG4, як і IgE, регулюється T-хелперами 2 типу. T2-хелпер-асоційовані цитокіні, такі як інтерлейкін-4 (ІЛ-4) та ІЛ-13 стимулюють синтез IgG4, а ІЛ-10, -12, -21 порушують баланс між IgG4 та IgE в бік зростання IgG4. Цей висновок узгоджується з теорією, що синтез IgG4 *in vivo* індукується переважно в умовах T2-хелперної домінуючої

імунної реакції, що характеризується активацією регуляторних Т-лімфоцитів, які синтезують ІЛ-10. Вибіркову індукцію синтезу IgG4 називають модифікованою T2-хелперною відповіддю [19].

Гіпотезу про аутоімунну ланку в патогенезі IgG4-A3 підтверджує гіпергамаглобулінемія та наявність асоційованих з хворобою аутоантитіл, наприклад, таких як анти-ІЛ-4, анти-ІЛ-13, анти-ІЛ-10, анти-ІЛ-12, анти-ІЛ-21, анти-ІЛ-23, анти-ІЛ-25, анти-ІЛ-33, анти-ІЛ-36, анти-ІЛ-37, анти-ІЛ-39, анти-ІЛ-40, анти-ІЛ-41, анти-ІЛ-42, анти-ІЛ-43, анти-ІЛ-44, анти-ІЛ-45, анти-ІЛ-46, анти-ІЛ-47, анти-ІЛ-48, анти-ІЛ-49, анти-ІЛ-50, анти-ІЛ-51, анти-ІЛ-52, анти-ІЛ-53, анти-ІЛ-54, анти-ІЛ-55, анти-ІЛ-56, анти-ІЛ-57, анти-ІЛ-58, анти-ІЛ-59, анти-ІЛ-60, анти-ІЛ-61, анти-ІЛ-62, анти-ІЛ-63, анти-ІЛ-64, анти-ІЛ-65, анти-ІЛ-66, анти-ІЛ-67, анти-ІЛ-68, анти-ІЛ-69, анти-ІЛ-70, анти-ІЛ-71, анти-ІЛ-72, анти-ІЛ-73, анти-ІЛ-74, анти-ІЛ-75, анти-ІЛ-76, анти-ІЛ-77, анти-ІЛ-78, анти-ІЛ-79, анти-ІЛ-80, анти-ІЛ-81, анти-ІЛ-82, анти-ІЛ-83, анти-ІЛ-84, анти-ІЛ-85, анти-ІЛ-86, анти-ІЛ-87, анти-ІЛ-88, анти-ІЛ-89, анти-ІЛ-90, анти-ІЛ-91, анти-ІЛ-92, анти-ІЛ-93, анти-ІЛ-94, анти-ІЛ-95, анти-ІЛ-96, анти-ІЛ-97, анти-ІЛ-98, анти-ІЛ-99, анти-ІЛ-100, анти-ІЛ-101, анти-ІЛ-102, анти-ІЛ-103, анти-ІЛ-104, анти-ІЛ-105, анти-ІЛ-106, анти-ІЛ-107, анти-ІЛ-108, анти-ІЛ-109, анти-ІЛ-110, анти-ІЛ-111, анти-ІЛ-112, анти-ІЛ-113, анти-ІЛ-114, анти-ІЛ-115, анти-ІЛ-116, анти-ІЛ-117, анти-ІЛ-118, анти-ІЛ-119, анти-ІЛ-120, анти-ІЛ-121, анти-ІЛ-122, анти-ІЛ-123, анти-ІЛ-124, анти-ІЛ-125, анти-ІЛ-126, анти-ІЛ-127, анти-ІЛ-128, анти-ІЛ-129, анти-ІЛ-130, анти-ІЛ-131, анти-ІЛ-132, анти-ІЛ-133, анти-ІЛ-134, анти-ІЛ-135, анти-ІЛ-136, анти-ІЛ-137, анти-ІЛ-138, анти-ІЛ-139, анти-ІЛ-140, анти-ІЛ-141, анти-ІЛ-142, анти-ІЛ-143, анти-ІЛ-144, анти-ІЛ-145, анти-ІЛ-146, анти-ІЛ-147, анти-ІЛ-148, анти-ІЛ-149, анти-ІЛ-150, анти-ІЛ-151, анти-ІЛ-152, анти-ІЛ-153, анти-ІЛ-154, анти-ІЛ-155, анти-ІЛ-156, анти-ІЛ-157, анти-ІЛ-158, анти-ІЛ-159, анти-ІЛ-160, анти-ІЛ-161, анти-ІЛ-162, анти-ІЛ-163, анти-ІЛ-164, анти-ІЛ-165, анти-ІЛ-166, анти-ІЛ-167, анти-ІЛ-168, анти-ІЛ-169, анти-ІЛ-170, анти-ІЛ-171, анти-ІЛ-172, анти-ІЛ-173, анти-ІЛ-174, анти-ІЛ-175, анти-ІЛ-176, анти-ІЛ-177, анти-ІЛ-178, анти-ІЛ-179, анти-ІЛ-180, анти-ІЛ-181, анти-ІЛ-182, анти-ІЛ-183, анти-ІЛ-184, анти-ІЛ-185, анти-ІЛ-186, анти-ІЛ-187, анти-ІЛ-188, анти-ІЛ-189, анти-ІЛ-190, анти-ІЛ-191, анти-ІЛ-192, анти-ІЛ-193, анти-ІЛ-194, анти-ІЛ-195, анти-ІЛ-196, анти-ІЛ-197, анти-ІЛ-198, анти-ІЛ-199, анти-ІЛ-200, анти-ІЛ-201, анти-ІЛ-202, анти-ІЛ-203, анти-ІЛ-204, анти-ІЛ-205, анти-ІЛ-206, анти-ІЛ-207, анти-ІЛ-208, анти-ІЛ-209, анти-ІЛ-210, анти-ІЛ-211, анти-ІЛ-212, анти-ІЛ-213, анти-ІЛ-214, анти-ІЛ-215, анти-ІЛ-216, анти-ІЛ-217, анти-ІЛ-218, анти-ІЛ-219, анти-ІЛ-220, анти-ІЛ-221, анти-ІЛ-222, анти-ІЛ-223, анти-ІЛ-224, анти-ІЛ-225, анти-ІЛ-226, анти-ІЛ-227, анти-ІЛ-228, анти-ІЛ-229, анти-ІЛ-230, анти-ІЛ-231, анти-ІЛ-232, анти-ІЛ-233, анти-ІЛ-234, анти-ІЛ-235, анти-ІЛ-236, анти-ІЛ-237, анти-ІЛ-238, анти-ІЛ-239, анти-ІЛ-240, анти-ІЛ-241, анти-ІЛ-242, анти-ІЛ-243, анти-ІЛ-244, анти-ІЛ-245, анти-ІЛ-246, анти-ІЛ-247, анти-ІЛ-248, анти-ІЛ-249, анти-ІЛ-250, анти-ІЛ-251, анти-ІЛ-252, анти-ІЛ-253, анти-ІЛ-254, анти-ІЛ-255, анти-ІЛ-256, анти-ІЛ-257, анти-ІЛ-258, анти-ІЛ-259, анти-ІЛ-260, анти-ІЛ-261, анти-ІЛ-262, анти-ІЛ-263, анти-ІЛ-264, анти-ІЛ-265, анти-ІЛ-266, анти-ІЛ-267, анти-ІЛ-268, анти-ІЛ-269, анти-ІЛ-270, анти-ІЛ-271, анти-ІЛ-272, анти-ІЛ-273, анти-ІЛ-274, анти-ІЛ-275, анти-ІЛ-276, анти-ІЛ-277, анти-ІЛ-278, анти-ІЛ-279, анти-ІЛ-280, анти-ІЛ-281, анти-ІЛ-282, анти-ІЛ-283, анти-ІЛ-284, анти-ІЛ-285, анти-ІЛ-286, анти-ІЛ-287, анти-ІЛ-288, анти-ІЛ-289, анти-ІЛ-290, анти-ІЛ-291, анти-ІЛ-292, анти-ІЛ-293, анти-ІЛ-294, анти-ІЛ-295, анти-ІЛ-296, анти-ІЛ-297, анти-ІЛ-298, анти-ІЛ-299, анти-ІЛ-300, анти-ІЛ-301, анти-ІЛ-302, анти-ІЛ-303, анти-ІЛ-304, анти-ІЛ-305, анти-ІЛ-306, анти-ІЛ-307, анти-ІЛ-308, анти-ІЛ-309, анти-ІЛ-310, анти-ІЛ-311, анти-ІЛ-312, анти-ІЛ-313, анти-ІЛ-314, анти-ІЛ-315, анти-ІЛ-316, анти-ІЛ-317, анти-ІЛ-318, анти-ІЛ-319, анти-ІЛ-320, анти-ІЛ-321, анти-ІЛ-322, анти-ІЛ-323, анти-ІЛ-324, анти-ІЛ-325, анти-ІЛ-326, анти-ІЛ-327, анти-ІЛ-328, анти-ІЛ-329, анти-ІЛ-330, анти-ІЛ-331, анти-ІЛ-332, анти-ІЛ-333, анти-ІЛ-334, анти-ІЛ-335, анти-ІЛ-336, анти-ІЛ-337, анти-ІЛ-338, анти-ІЛ-339, анти-ІЛ-340, анти-ІЛ-341, анти-ІЛ-342, анти-ІЛ-343, анти-ІЛ-344, анти-ІЛ-345, анти-ІЛ-346, анти-ІЛ-347, анти-ІЛ-348, анти-ІЛ-349, анти-ІЛ-350, анти-ІЛ-351, анти-ІЛ-352, анти-ІЛ-353, анти-ІЛ-354, анти-ІЛ-355, анти-ІЛ-356, анти-ІЛ-357, анти-ІЛ-358, анти-ІЛ-359, анти-ІЛ-360, анти-ІЛ-361, анти-ІЛ-362, анти-ІЛ-363, анти-ІЛ-364, анти-ІЛ-365, анти-ІЛ-366, анти-ІЛ-367, анти-ІЛ-368, анти-ІЛ-369, анти-ІЛ-370, анти-ІЛ-371, анти-ІЛ-372, анти-ІЛ-373, анти-ІЛ-374, анти-ІЛ-375, анти-ІЛ-376, анти-ІЛ-377, анти-ІЛ-378, анти-ІЛ-379, анти-ІЛ-380, анти-ІЛ-381, анти-ІЛ-382, анти-ІЛ-383, анти-ІЛ-384, анти-ІЛ-385, анти-ІЛ-386, анти-ІЛ-387, анти-ІЛ-388, анти-ІЛ-389, анти-ІЛ-390, анти-ІЛ-391, анти-ІЛ-392, анти-ІЛ-393, анти-ІЛ-394, анти-ІЛ-395, анти-ІЛ-396, анти-ІЛ-397, анти-ІЛ-398, анти-ІЛ-399, анти-ІЛ-400, анти-ІЛ-401, анти-ІЛ-402, анти-ІЛ-403, анти-ІЛ-404, анти-ІЛ-405, анти-ІЛ-406, анти-ІЛ-407, анти-ІЛ-408, анти-ІЛ-409, анти-ІЛ-410, анти-ІЛ-411, анти-ІЛ-412, анти-ІЛ-413, анти-ІЛ-414, анти-ІЛ-415, анти-ІЛ-416, анти-ІЛ-417, анти-ІЛ-418, анти-ІЛ-419, анти-ІЛ-420, анти-ІЛ-421, анти-ІЛ-422, анти-ІЛ-423, анти-ІЛ-424, анти-ІЛ-425, анти-ІЛ-426, анти-ІЛ-427, анти-ІЛ-428, анти-ІЛ-429, анти-ІЛ-430, анти-ІЛ-431, анти-ІЛ-432, анти-ІЛ-433, анти-ІЛ-434, анти-ІЛ-435, анти-ІЛ-436, анти-ІЛ-437, анти-ІЛ-438, анти-ІЛ-439, анти-ІЛ-440, анти-ІЛ-441, анти-ІЛ-442, анти-ІЛ-443, анти-ІЛ-444, анти-ІЛ-445, анти-ІЛ-446, анти-ІЛ-447, анти-ІЛ-448, анти-ІЛ-449, анти-ІЛ-450, анти-ІЛ-451, анти-ІЛ-452, анти-ІЛ-453, анти-ІЛ-454, анти-ІЛ-455, анти-ІЛ-456, анти-ІЛ-457, анти-ІЛ-458, анти-ІЛ-459, анти-ІЛ-460, анти-ІЛ-461, анти-ІЛ-462, анти-ІЛ-463, анти-ІЛ-464, анти-ІЛ-465, анти-ІЛ-466, анти-ІЛ-467, анти-ІЛ-468, анти-ІЛ-469, анти-ІЛ-470, анти-ІЛ-471, анти-ІЛ-472, анти-ІЛ-473, анти-ІЛ-474, анти-ІЛ-475, анти-ІЛ-476, анти-ІЛ-477, анти-ІЛ-478, анти-ІЛ-479, анти-ІЛ-480, анти-ІЛ-481, анти-ІЛ-482, анти-ІЛ-483, анти-ІЛ-484, анти-ІЛ-485, анти-ІЛ-486, анти-ІЛ-487, анти-ІЛ-488, анти-ІЛ-489, анти-ІЛ-490, анти-ІЛ-491, анти-ІЛ-492, анти-ІЛ-493, анти-ІЛ-494, анти-ІЛ-495, анти-ІЛ-496, анти-ІЛ-497, анти-ІЛ-498, анти-ІЛ-499, анти-ІЛ-500, анти-ІЛ-501, анти-ІЛ-502, анти-ІЛ-503, анти-ІЛ-504, анти-ІЛ-505, анти-ІЛ-506, анти-ІЛ-507, анти-ІЛ-508, анти-ІЛ-509, анти-ІЛ-510, анти-ІЛ-511, анти-ІЛ-512, анти-ІЛ-513, анти-ІЛ-514, анти-ІЛ-515, анти-ІЛ-516, анти-ІЛ-517, анти-ІЛ-518, анти-ІЛ-519, анти-ІЛ-520, анти-ІЛ-521, анти-ІЛ-522, анти-ІЛ-523, анти-ІЛ-524, анти-ІЛ-525, анти-ІЛ-526, анти-ІЛ-527, анти-ІЛ-528, анти-ІЛ-529, анти-ІЛ-530, анти-ІЛ-531, анти-ІЛ-532, анти-ІЛ-533, анти-ІЛ-534, анти-ІЛ-535, анти-ІЛ-536, анти-ІЛ-537, анти-ІЛ-538, анти-ІЛ-539, анти-ІЛ-540, анти-ІЛ-541, анти-ІЛ-542, анти-ІЛ-543, анти-ІЛ-544, анти-ІЛ-545, анти-ІЛ-546, анти-ІЛ-547, анти-ІЛ-548, анти-ІЛ-549, анти-ІЛ-550, анти-ІЛ-551, анти-ІЛ-552, анти-ІЛ-553, анти-ІЛ-554, анти-ІЛ-555, анти-ІЛ-556, анти-ІЛ-557, анти-ІЛ-558, анти-ІЛ-559, анти-ІЛ-560, анти-ІЛ-561, анти-ІЛ-562, анти-ІЛ-563, анти-ІЛ-564, анти-ІЛ-565, анти-ІЛ-566, анти-ІЛ-567, анти-ІЛ-568, анти-ІЛ-569, анти-ІЛ-570, анти-ІЛ-571, анти-ІЛ-572, анти-ІЛ-573, анти-ІЛ-574, анти-ІЛ-575, анти-ІЛ-576, анти-ІЛ-577, анти-ІЛ-578, анти-ІЛ-579, анти-ІЛ-580, анти-ІЛ-581, анти-ІЛ-582, анти-ІЛ-583, анти-ІЛ-584, анти-ІЛ-585, анти-ІЛ-586, анти-ІЛ-587, анти-ІЛ-588, анти-ІЛ-589, анти-ІЛ-590, анти-ІЛ-591, анти-ІЛ-592, анти-ІЛ-593, анти-ІЛ-594, анти-ІЛ-595, анти-ІЛ-596, анти-ІЛ-597, анти-ІЛ-598, анти-ІЛ-599, анти-ІЛ-600, анти-ІЛ-601, анти-ІЛ-602, анти-ІЛ-603, анти-ІЛ-604, анти-ІЛ-605, анти-ІЛ-606, анти-ІЛ-607, анти-ІЛ-608, анти-ІЛ-609, анти-ІЛ-610, анти-ІЛ-611, анти-ІЛ-612, анти-ІЛ-613, анти-ІЛ-614, анти-ІЛ-615, анти-ІЛ-616, анти-ІЛ-617, анти-ІЛ-618, анти-ІЛ-619, анти-ІЛ-620, анти-ІЛ-621, анти-ІЛ-622, анти-ІЛ-623, анти-ІЛ-624, анти-ІЛ-625, анти-ІЛ-626, анти-ІЛ-627, анти-ІЛ-628, анти-ІЛ-629, анти-ІЛ-630, анти-ІЛ-631, анти-ІЛ-632, анти-ІЛ-633, анти-ІЛ-634, анти-ІЛ-635, анти-ІЛ-636, анти-ІЛ-637, анти-ІЛ-638, анти-ІЛ-639, анти-ІЛ-640, анти-ІЛ-641, анти-ІЛ-642, анти-ІЛ-643, анти-ІЛ-644, анти-ІЛ-645, анти-ІЛ-646, анти-ІЛ-647, анти-ІЛ-648, анти-ІЛ-649, анти-ІЛ-650, анти-ІЛ-651, анти-ІЛ-652, анти-ІЛ-653, анти-ІЛ-654, анти-ІЛ-655, анти-ІЛ-656, анти-ІЛ-657, анти-ІЛ-658, анти-ІЛ-659, анти-ІЛ-660, анти-ІЛ-661, анти-ІЛ-662, анти-ІЛ-663, анти-ІЛ-664, анти-ІЛ-665, анти-ІЛ-666, анти-ІЛ-667, анти-ІЛ-668, анти-ІЛ-669, анти-ІЛ-670, анти-ІЛ-671, анти-ІЛ-672, анти-ІЛ-673, анти-ІЛ-674, анти-ІЛ-675, анти-ІЛ-676, анти-ІЛ-677, анти-ІЛ-678, анти-ІЛ-679, анти-ІЛ-680, анти-ІЛ-681, анти-ІЛ-682, анти-ІЛ-683, анти-ІЛ-684, анти-ІЛ-685, анти-ІЛ-686, анти-ІЛ-687, анти-ІЛ-688, анти-ІЛ-689, анти-ІЛ-690, анти-ІЛ-691, анти-ІЛ-692, анти-ІЛ-693, анти-ІЛ-694, анти-ІЛ-695, анти-ІЛ-696, анти-ІЛ-697, анти-ІЛ-698, анти-ІЛ-699, анти-ІЛ-700, анти-ІЛ-701, анти-ІЛ-702, анти-ІЛ-703, анти-ІЛ-704, анти-ІЛ-705, анти-ІЛ-706, анти-ІЛ-707, анти-ІЛ-708, анти-ІЛ-709, анти-ІЛ-710, анти-ІЛ-711, анти-ІЛ-712, анти-ІЛ-713, анти-ІЛ-714, анти-ІЛ-715, анти-ІЛ-716, анти-ІЛ-717, анти-ІЛ-718, анти-ІЛ-719, анти-ІЛ-720, анти-ІЛ-721, анти-ІЛ-722, анти-ІЛ-723, анти-ІЛ-724, анти-ІЛ-725, анти-ІЛ-726, анти-ІЛ-727, анти-ІЛ-728, анти-ІЛ-729, анти-ІЛ-730, анти-ІЛ-731, анти-ІЛ-732, анти-ІЛ-733, анти-ІЛ-734, анти-ІЛ-735, анти-ІЛ-736, анти-ІЛ-737, анти-ІЛ-738, анти-ІЛ-739, анти-ІЛ-740, анти-ІЛ-741, анти-ІЛ-742, анти-ІЛ-743, анти-ІЛ-744, анти-ІЛ-745, анти-ІЛ-746, анти-ІЛ-747, анти-ІЛ-748, анти-ІЛ-749, анти-ІЛ-750, анти-ІЛ-751, анти-ІЛ-752, анти-ІЛ-753, анти-ІЛ-754, анти-ІЛ-755, анти-ІЛ-756, анти-ІЛ-757, анти-ІЛ-758, анти-ІЛ-759, анти-ІЛ-760, анти-ІЛ-761, анти-ІЛ-762, анти-ІЛ-763, анти-ІЛ-764, анти-ІЛ-765, анти-ІЛ-766, анти-ІЛ-767, анти-ІЛ-768, анти-ІЛ-769, анти-ІЛ-770, анти-ІЛ-771, анти-ІЛ-772, анти-ІЛ-773, анти-ІЛ-774, анти-ІЛ-775, анти-ІЛ-776, анти-ІЛ-777, анти-ІЛ-778, анти-ІЛ-779, анти-ІЛ-780, анти-ІЛ-781, анти-ІЛ-782, анти-ІЛ-783, анти-ІЛ-784, анти-ІЛ-785, анти-ІЛ-786, анти-ІЛ-787, анти-ІЛ-788, анти-ІЛ-789, анти-ІЛ-790, анти-ІЛ-791, анти-ІЛ-792, анти-ІЛ-793, анти-ІЛ-794, анти-ІЛ-795, анти-ІЛ-796, анти-ІЛ-797, анти-ІЛ-798, анти-ІЛ-799, анти-ІЛ-800, анти-ІЛ-801, анти-ІЛ-802, анти-ІЛ-803, анти-ІЛ-804, анти-ІЛ-805, анти-ІЛ-806, анти-ІЛ-807, анти-ІЛ-808, анти-ІЛ-809, анти-ІЛ-810, анти-ІЛ-811, анти-ІЛ-812, анти-ІЛ-813, анти-ІЛ-814, анти-ІЛ-815, анти-ІЛ-816, анти-ІЛ-817, анти-ІЛ-818, анти-ІЛ-819, анти-ІЛ-820, анти-ІЛ-821, анти-ІЛ-822, анти-ІЛ-823, анти-ІЛ-824, анти-ІЛ-825, анти-ІЛ-826, анти-ІЛ-827, анти-ІЛ-828, анти-ІЛ-829, анти-ІЛ-830, анти-ІЛ-831, анти-ІЛ-832, анти-ІЛ-833, анти-ІЛ-834, анти-ІЛ-835, анти-ІЛ-836, анти-ІЛ-837, анти-ІЛ-838, анти-ІЛ-839, анти-ІЛ-840, анти-ІЛ-841, анти-ІЛ-842, анти-ІЛ-843, анти-ІЛ-844, анти-ІЛ-845, анти-ІЛ-846, анти-ІЛ-847, анти-ІЛ-848, анти-ІЛ-849, анти-ІЛ-850, анти-ІЛ-851, анти-ІЛ-852, анти-ІЛ-853, анти-ІЛ-854, анти-ІЛ-855, анти-ІЛ-856, анти-ІЛ-857, анти-ІЛ-858, анти-ІЛ-859, анти-ІЛ-860, анти-ІЛ-861, анти-ІЛ-862, анти-ІЛ-863, анти-ІЛ-864, анти-ІЛ-865, анти-ІЛ-866, анти-ІЛ-867, анти-ІЛ-868, анти-ІЛ-869, анти-ІЛ-870, анти-ІЛ-871, анти-ІЛ-872, анти-ІЛ-873, анти-ІЛ-874, анти-ІЛ-875, анти-ІЛ-876, анти-ІЛ-877, анти-ІЛ-878, анти-ІЛ-879, анти-ІЛ-880, анти-ІЛ-881, анти-ІЛ-882, анти-ІЛ-883, анти-ІЛ-884, анти-ІЛ-885, анти-ІЛ-886, анти-ІЛ-887, анти-ІЛ-888, анти-ІЛ-889, анти-ІЛ-890, анти-ІЛ-891, анти-ІЛ-892, анти-ІЛ-893, анти-ІЛ-894, анти-ІЛ-895, анти-ІЛ-896, анти-ІЛ-897, анти-ІЛ-898, анти-ІЛ-899, анти-ІЛ-900, анти-ІЛ-901, анти-ІЛ-902, анти-ІЛ-903, анти-ІЛ-904, анти-ІЛ-905, анти-ІЛ-906, анти-ІЛ-907, анти-ІЛ-908, анти-ІЛ-909, анти-ІЛ-910, анти-ІЛ-911, анти-ІЛ-912, анти-ІЛ-913, анти-ІЛ-914, анти-ІЛ-915, анти-ІЛ-916, анти-ІЛ-917, анти-ІЛ-918, анти-ІЛ-919, анти-ІЛ-920, анти-ІЛ-921, анти-ІЛ-922, анти-ІЛ-923, анти-ІЛ-924, анти-ІЛ-925, анти-ІЛ-926, анти-ІЛ-927, анти-ІЛ-928, анти-ІЛ-929, анти-ІЛ-930, анти-ІЛ-931, анти-ІЛ-932, анти-ІЛ-933, анти-ІЛ-934, анти-ІЛ-935, анти-ІЛ-936, анти-ІЛ-937, анти-ІЛ-938, анти-ІЛ-939, анти-ІЛ-940, анти-ІЛ-941, анти-ІЛ-942, анти-ІЛ-943, анти-ІЛ-944, анти-ІЛ-945, анти-ІЛ-946, анти-ІЛ-947, анти-ІЛ-948, анти-ІЛ-949, анти-ІЛ-950, анти-ІЛ-951, анти-ІЛ-952, анти-ІЛ-953, анти-ІЛ-954, анти-ІЛ-955, анти-ІЛ-956, анти-ІЛ-957, анти-ІЛ-958, анти-ІЛ-959, анти-ІЛ-960, анти-ІЛ-961, анти-ІЛ-962, анти-ІЛ-963, анти-ІЛ-964, анти-ІЛ-965, анти-ІЛ-966, анти-ІЛ-967, анти-ІЛ-968, анти-ІЛ-969, анти-ІЛ-970, анти-ІЛ-971, анти-ІЛ-972, анти-ІЛ-973, анти-ІЛ-974, анти-ІЛ-975, анти-ІЛ-976, анти-ІЛ-977, анти-ІЛ-978, анти-ІЛ-979, анти-ІЛ-980, анти-ІЛ-981, анти-ІЛ-982, анти-ІЛ-983, анти-ІЛ-984, анти-ІЛ-985, анти-ІЛ-986, анти-ІЛ-987, анти-ІЛ-988, анти-ІЛ-989, анти-ІЛ-990, анти-ІЛ-991, анти-ІЛ-992, анти-ІЛ-993, анти-ІЛ-994, анти-ІЛ-995, анти-ІЛ-996, анти-ІЛ-997, анти-ІЛ-998, анти-ІЛ-999, анти-ІЛ-1000, анти-ІЛ-1001, анти-ІЛ-1002, анти-ІЛ-1003, анти-ІЛ-1004, анти-ІЛ-1005, анти-ІЛ-1006, анти-ІЛ-1007, анти-ІЛ-1008, анти-ІЛ-1009, анти-ІЛ-1010, анти-ІЛ-1011, анти-ІЛ-1012, анти-ІЛ-1013, анти-ІЛ-1014, анти-ІЛ-1015, анти-ІЛ-1016, анти-ІЛ-1017, анти-ІЛ-1018, анти-ІЛ-1019, анти-ІЛ-1020, анти-ІЛ-1021, анти-ІЛ-1022, анти-ІЛ-1023, анти-ІЛ-1024, анти-ІЛ-1025, анти-ІЛ-1026, анти-ІЛ-1027, анти-ІЛ-1028, анти-ІЛ-1029, анти-ІЛ-1030, анти-ІЛ-1031, анти-ІЛ-1032, анти-ІЛ-1033, анти-ІЛ-1034, анти-ІЛ-1035, анти-ІЛ-1036, анти-ІЛ-1037, анти-ІЛ-1038, анти-ІЛ-1039, анти-ІЛ-1040, анти-ІЛ-1041, анти-ІЛ-1042, анти-ІЛ-1043, анти-ІЛ-1044, анти-ІЛ-1045, анти-ІЛ-1046, анти-ІЛ-1047, анти-ІЛ-1048, анти-ІЛ-1049, анти-ІЛ-1050, анти-ІЛ-1051, анти-ІЛ-1052, анти-ІЛ-1053, анти-ІЛ-1054, анти-ІЛ-1055, анти-ІЛ-1056, анти-ІЛ-1057, анти-ІЛ-1058, анти-ІЛ-1059, анти-ІЛ-1060, анти-ІЛ-1061, анти-І

Вперше з точки зору IgG4-АЗ був описаний АІП в 1995 р. K. Yoshida, як захворювання, що викликає звуження вірсунгової протоки, “сосископодібне” збільшення підшлункової залози, яке добре піддається ГК-терапії. На сьогоднішній день кількість цих захворювань складає близько 30 нозологічних одиниць, які уражують такі органи і системи, як центральна нервова система, підшлункова залоза, печінка, жовчний міхур та протоки, залози (слинні, молочні, щитоподібна, передміхурова), легені, нирки, лімфатичні вузли, судини, очі, ретроперitoneальний та загрудинний простори і т.д. [1]. Клінічні симптоми та ознаки залежать від активності захворювання і патерну ураження органів. Зазвичай дана група захворювань має підгострий перебіг з повільним розвитком симптомів, пов’язаних з набряком органів-мішень за відсутності конституційних проявів. [2]. До 40% хворих з IgG4-АЗ мають алергічні прояви, такі як атопія, екзема, бронхіальна астма, хронічний синусит і еозинофілія [26].

Розглянемо детальніше запальну аневризму аорти та IgG4-асоційований аортит. Загалом в патогенезі аневризматичних змін аорти виділяють три ключових моменти: запалення, протеоліз та апоптоз гладком’язових клітин. Втрата екстрацелюлярного матриксу, особливо еластину, та накопичення протеолітичних ферментів в тканинах аневризми (таких як матриксні металопротеїнази-2,-9) що синтезуються гладком’язовими клітинами судин, та інфільтрація запальними клітинами (макрофагами) призводить до аноїксису гладком’язових клітин судин [27].

При гістологічному дослідженні у хворих з запальною аневризмою аорти виявляються запальні маси з веретено-подібними проліфераціями фібробластів та колагену. Також мають місце значні запальні інфільтрати, в основному з різних кластерів плазматичних клітин та лімфоцитів, наявні, крім того, реактивні лімфоїдні фолікули, еозинофіли, нейтрофіли. В жодному з випадків IgG4-асоційованої запальної аневризми аорти не виявлено гранулем, дегенерації медії або зон некрозу. До того ж при фарбуванні гематоксиліном-еозином та за Ван-Гізоном було виявлено наявність подвоєння та порушення зовнішньої еластичної мембрани в зоні формування аневризми. Характерними є підвищена фіброзна проліферація інтими та потовщення судинної стінки. Також у хворих було наявне атеросклеротичне переродження інтими, в медії спостерігалася втрата еластинових волокон та атрофія. При імуногістохімічному дослідженні – інфільтрація IgG4-позитивними плазматичними клітинами. У цих хворих виявлено збільшення лімфоїдних фолікул, що складаються з CD20+ В-лімфоцитів, оточених CD3+ Т-лімфоцитами. Лабораторні зміни крові представлені підвищеннем ШОЕ та рівня С-реактивного протеїну. Клінічно хворих турбує абдомінальний біль або біль у спині.

Запальна аневризма аорти, перианевризматичний фіброз та ідіопатичний ретроперitoneальний фіброз – прояви одного захворювання, так званого періаортиту [23]. Kasashima та співавт. вважають, що термін “хронічний періаортит” вказує на морфологічні особливості ураження аорти, а саме – характерні для IgG4-асоційованого аортиту зміни в адVENTиції [22].

Гістологічні зміни, характерні для періаортиту – значна інфільтрація запальними клітинами та фіброз артеріальної

стінки. Фарбування за Ван-Гізоном показало, що запалення в основному локалізоване в адVENTиційному шарі. АдVENTиція при цьому значно потовщена, що асоціюється з запаленням у поєднанні з склерозом. Запальні клітини в основному представлені лімфоцитами та плазматичними клітинами. Також характерним є облітеруючий флебіт в малих венулах в адVENTиції. В інтімі ж, навпаки, гістологічні зміни помірні (лише атеросклеротичні зміни у вигляді холестеринових відкладень або інфільтрації піnistими клітинами) [28].

Лімфоаденопатія спостерігається у 80% хворих з АІП і є загальним симптомом IgG4-АЗ. В дослідженнях 114 хворих з різними IgG4 захворюваннями у 41% було присутнє збільшення лімфатичних вузлів (середостіння, грудні, абдомінальні, пахові) [29].

YasuHaru S. та співавт. виділяють 2 гістологічні типи уражень: інтерфолікулярний плазмоцитоз та пазмоцитоз всередині гермінативного центру [30]. В дослідженнях Cheuk W. та Chan J. [21] було виявлено такі гістологічні зміни, як міжфолікулярне поширення, прогресивне перетворення гермінативного центру, мультицентрічне ураження, подібне до хвороби Кастельмана, та реактивна фолікулярна гіперплазія. Сироваткові IgG4, IgE та еозинофіли в периферичній крові були підвищеними відповідно у 87%, 92% і 53% обстежених 40 хворих з гістологічними критеріями IgG4-АЗ [32].

Недавні дослідження описують ХМ як IgG4-асоційований сіaloаденіт та дакріоцистит (IgG4-ДС) [33, 34, 35]. Характерними особливостями ХМ є дифузне збільшення слізних і слинних залоз, підвищений рівень сироваткового IgG4, із вираженою інфільтрацією IgG4-позитивними плазматичними ціли залоз. ХМ та СШ мають дуже подібні клінічні прояви та зміни лабораторних показників крові, тому важливою є своєчасна диференціація цих хвороб, адже їх лікування відрізняється. ХМ також має насторожувати лікаря щодо можливого ураження інших органів та систем, що потребує більш детального та спрямованого збору анамнезу та обстеження. ХМ має ряд відмінностей від класичного СШ, що полягають в: 1) різниці гендерного розподілу (ХМ відмічається як у чоловіків, так і у жінок, тоді як СШ – в основному у жінок), 2) стійкому збільшенню слізних і слинних залоз, 3) нормальній секреції або незначному порушенні секреції залоз; 4) відповідь на терапію глюкокортикоїдами, 5) гіпергамаглобулінемія (IgG4) і низька частота анти-SS-A і SS-B антитіл в серологічних аналізах; 6) формування декількох гермінативних центрів в залозистій тканині. СШ характеризується перидуктальною лімфоцитарною інфільтрацією з атрофією або серйозним руйнуванням ацинусів, а при ХМ виявляється позаперидуктальна лімфоцитарна інфільтрація з гіперпластичними гермінативними центрами і помірне руйнування ацинусів [34]. У хворих з ХМ частіше виникають гермінативні центри, вони присутні в більшій кількості та мають більший розмір порівняно з хворими із СШ. Так, у 15 з 66 хворих з СШ (23%) і 12 з 20 хворих з ХМ (60%) виявлялись ектопічні гермінативні центри в слинних залозах [36].

АІП в даний час розглядається як панкреатичний прояв IgG4-АЗ. Підшлункова залоза є органом, що найчастіше залучається до цього складного синдрому, але АІП становить лише 2-6% всіх випадків хронічного панкреатиту. Одна третина хворих із АІП мають екстрапанкреатичні прояви,

найбільш поширеними є склерозуючий холангіт і запальна псевдопухлина печінки [37]. АІП часто дебютує у літніх хворих чоловічої статі у вигляді безболісної жовтяниці, яка виникає внаслідок стриктури дистального відділу загальної жовчної протоки. Екзохірунна та ендокринна функції підшлункової залози, як правило, зберігаються.

Важливо диференціювати АІП з раком підшлункової залози. У ретроспективному дослідженні Інституту Джона Хопкінса було відзначено, що у 2,5% хворих, які перенесли панкреатодуоденектомію у зв'язку з раком підшлункової залози, було гістологічно діагностовано АІП [35,38]. Діагноз АІП ґрунтється на п'яти кардинальних особливостях – гістологічних, радіологічних, серологічних, зауваженні інших органів та позитивній відповіді на лікування глюкокортикоїдами. Гістологічні дані включають щільну лімфоплазмоцитарну інфільтрацію і фіброз в периодуктальній та міждольковій зонах. Ацинарні клітини замінені запальними клітинами і фіброзними утвореннями, з втратою долькової архітектури підшлункової залози. Периодуктальний фіброз часто призводить до звуження проток підшлункової залози. Імуногістохімічні дослідження показують інфільтрацію підшлункової залози CD4 або CD8 Т-лімфоцитами та IgG4-позитивними плазматичними клітинами. Комп'ютерна томографія зазвичай виявляє дифузні “сосиковидні” розширення підшлункової залози без фокальної аномалії. Запальні та фіброзні зміни у перипанкреатичній жировій тканині призводять до утворення навколо залози подібного до капсули обідка низької щільності. Рідкість є кальцифікація підшлункової залози або псевдокісти. На ендоскопічній ретроградній холангіо-панкреатографії може виявлятися нерівна, вузька головна протока підшлункової залози без розширення вгору після звужених сегментів. Часто спостерігається стеноз позапечінкових або внутрішньопечінкових жовчних проток [39]. Чутливість, специфічність і позитивна прогностична цінність підвищеної рівня IgG4 ($>1,4 \text{ г/л}$) для діагностики АІП складають 76%, 93% і 36% відповідно, для рівня IgG4 $>2,8 \text{ г/л}$ – 53%, 99% і 75% відповідно [40].

ТР асоціюється з глобальним або частковим фіброзом щитовидної залози, руйнуванням фолікулярної архітектури, облітеруючим флебітом і змішаною інфільтрацією лімфоцитами, еозинофілами і плазматичними клітинами. Фіброз, що характеризує цю хворобу, зазвичай виходить за межі капсули залози. Останні описові дані свідчать про високу кількість IgG4-плазматичних клітин, присутніх в запальних інфільтратах. Випадки захворювань щитоподібної залози характеризуються зростанням захворюваності на гіпотиреоз серед хворих на АІП. Після встановлення діагнозу у більшості хворих з ТР не виникали інші прояви деструктивного фіброзу. Але ТР досить часто діагностують в хворих з ретроперitoneальним фіброзом.

ТР потрібно диференціювати клінічно та гістологічно від злюкісних новоутворень, особливо анапластичного раку щитовидної залози, лімфоми і саркоми щитовидної залози. Додаткову диференціацію необхідно проводити з фіброзуючим варіантом тиреоїду Хашimoto, на який припадає близько 10% випадків, і він також характеризується розвитком фіброзу, лімфоплазмоцитарної інфільтрації та деструкцією фолікулярних клітин [41,42].

Щодо ураження легень та плеври, то в багатьох оглядах вказується на IgG4-А3 легень, яке може протікати безсимптомно або з кашлем, кровохарканням, задишкою та болем у грудній клітці. Описані випадки розвитку псевдопухлини та інтерстиціальної пневмонії у хворих з АІП [41,42]. Може виникати потовщення вісцеральної або парієтальної плеври. В уражених тканинах виявляють характерну лімфоплазмоцитарну інфільтрацію з IgG4-позитивними плазмоцитами. У легенях частіше, ніж в інших органах, зустрічається облітеруючий артеріїт [29].

Zen Y. та співавт. в своїх дослідженнях описують чотири форми ураження легень: солідні вузлові, бронховаскулярні, альвеолярні інтерстиціальні, круглі у вигляді матового скла зміни. IgG4-А3 необхідно диференціювати з саркоїдозом [44, 45].

Найбільш поширеним ураженням нирок при IgG4-А3 є інтерстиціальний нефрит. Значна кількість IgG4-позитивних клітин і характерний фіброз є гістопатологічними ознаками хвороби. Підвищений рівень IgG4 (часто, але не завжди) і відповідь на лікування глюкокортикоїдами – характерні риси захворювання [46]. Іншим нефрологічним проявом IgG4-А3 є мембронозний гломерулонефрит [47].

Kawano і співавт. запропонували такі діагностичні критерії для IgG4-асоційованих хвороб нирок [48]:

1. Ураження нирок, що проявляється змінами сечі або маркера(-ів) або зниженням функції нирок або підвищением рівня IgG, гіпокомпллементемією або підвищением рівня IgE у сироватці крові.

2. Аномальні рентгенологічні зміни в нирках: кілька уражень низької щільності за даними комп'ютерної томографії, дифузне збільшення нирок, гіповаскулярні солітарні маси в нирках, гіпертрофічне ураження стінки ниркової миски без нерівномірності її поверхні.

3. Підвищений рівень IgG4 сироватки (IgG4 $>1,35 \text{ г/л}$).

4. При гістологічному дослідженні в нирках: щільні лімфоплазмоцитарні інфільтрати з IgG4-позитивних плазматичних клітин $>10 \text{ в п/з}$ та/або співвідношення IgG4/IgG $>40\%$, характерний фіброз, оточений лімфоцитами і/або плазматичними клітинами.

5. При гістологічному дослідженні екстраперенальних ушкоджень: щільні лімфоплазмоцитарні інфільтрати з IgG4-позитивних плазматичних клітин $>10 \text{ в п/з}$ та/або співвідношення IgG4/IgG $>40\%$.

Оптимального лікування IgG4-А3 на даний час не існує. Рандомізовані клінічні дослідження з оцінкою підходів до лікування не проводилися. На даний час препаратами першої лінії вважаються глюкокортикоїди, які виявилися ефективними щодо клінічних і морфологічних змін у хворих з IgG4-А3. Зазвичай застосовується початкова доза преднізолону $0,5 \text{ мг}/\text{кг}/\text{день}$ від 2 до 4 тиж. з поступовим зниженням дози до $5 \text{ мг}/\text{день}$ протягом 3–6 міс. Роль безперервної підтримуючої терапії ще чітко не визначена, але низькі дози глюкокортикоїдів були успішно використані протягом 3 років у хворих з АІП [35, 49]. Також застосовують азатіоприн, циклофосфамід, метотрексат, мікофенолат мофетил та інші препарати, в основному для хворих зі стійкістю до глюкокортикоїдів. Та останнім часом з'являється багато публікацій щодо успішного лікування IgG4-А3 ритуксимабом [50].

Рецензент: д.мед.н., професор Яременко О.Б.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лысенко Г.И. Новости медицины. IgG4-связанное заболевание / Г.И. Лысенко, Л.В. Химион, Е.А. Гаршиш., С.В. Данилюк, О.Б. Ященко // Укр. Ревм. Журнал. – 2013. – №2 – С. 8-13.
2. Stone J.H. IgG4-related disease / John H. Stone, Yoh Zen, Vikram Deshpande // N Engl. J Med. – 2012. – Vol.336. – P.539-561.
3. Stone JH. IgG4-related systemic disease and lymphoplasmacytic aortitis / JH Stone, A.Khosroshahi, A.Hilgenberg et al. // Arthritis Rheum. – 2009. – Vol.60. – P.3139-3145.
4. Frulloni L. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis / L.Frulloni, C.Lunardi, R.Simone, et al. // N Engl. J Med. – 2009. – Vol.361. – P.2135-2142.
5. Nishimori I. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002 / I. Nishimori, A.Tamakoshi, M.Otsuki // J Gastroenterol. – 2007. – Vol.42. – P. 6-8.
6. Yamamoto M. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjogren's syndrome / M.Yamamoto, S.Harada, M.Obara, et al // Rheumatology (Oxford) – 2005. – Vol.44. – P.227-234.
7. Stone J.H. Aortitis, retroperitoneal fibrosis, and IgG4-related disease / John H. Stone // La Presse Medicale. – 2013. – Vol.42. – P. 622–625.
8. Stone JH. IgG4-related systemic disease accounts for a significant proportion of thoracic lymphoplasmacytic aortitis cases / JH.Stone, A.Khosroshahi, V.Deshpande, JR.Stone // Arthrit. Care Res. – 2010. – Vol.62. – P. 316–322.
9. Stone J.H. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease / John H. Stone // Curr. Opin. Rheumatol. – 2011. – Vol.23(1). – P.88.
10. Kasashima S. A clinicopathologic study of immunoglobulin G4-related disease of the femoral and popliteal arteries in the spectrum of immunoglobulin G4-related periarthritis / S.Kasashima, A.Kawashima, M.Endo // Journal of Vascular Surgery. – 2010. – Vol.57. – P. 816-822.
11. Umehara H. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease, 2011 / H.Umehara, K.Okazaki, Y.Masaki, et al // Mod. Rheumatol. – 2012. – Vol.22. – P.21-30.
12. Kamisawa T. Serum IgG4-negative autoimmune pancreatitis / T.Kamisawa, K.Takuma, T.Tabata, et al. // J. Gastroenterol. – 2011. – Vol.46. – P. 108-116.
13. Ebbo M. Pathologies associated with serum IgG4 elevation / M.Ebbo, A.Grados, E.Bernit, et al. // Int. J. Rheumatol. – 2012. – Vol.64. – P.602-613.
14. Carruthers M. Diagnosyic utility of serum IgG4 concentration in IgG4-related disease [Abstract] / M.Carruthers, T.Augustin, JH.Stone, A.Khosroshahi // Arthritis Rheum 2012.
15. Sah RP. Serologic issues in IgG4-related systemic disease and autoimmune pancreatitis / RP.Sah, ST.Chari // Curr. Opin. Rheumatol. – 2011. – Vol.23. – P. 108-113.
16. Hamano H. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. / H.Hamano, S.Kawa, A.Horiuchi, et al. // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol.334. – P.732-738.
17. Zen Y. Pathophysiology of IgG4-Related Disease / Y.Zen, Y.Nakanuma // Current Immunology Reviews. – 2011. – Vol.2. – P. 232-238.
18. Kawa S. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population / S.Kawa, M.Ota, K.Yoshizawa, et al. // Gastroenterology. – 2002. – Vol.122. – P. 1264-1269.
19. Nirula A. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype / A.Nirula, SM.Glaser, SL.Kalled, FR.Taylor // Curr. Opin. Rheumatol. – 2011. – Vol.23. – P. 119-124.
20. Kiyama K. Serum BAFF and APRIL levels in patients with IgG4-related disease and their clinical significance / K.Kiyama, D.Kawabata, Y.Hosono, K.Kitagori, N.Yukawa, H.Yoshifiji, K.Omura, T.Fujii, T.Mimori // Arthritis Research & Therapy – 2012. – Vol.14. – P. 86.
21. Kasashima S. A new clinicopathological entity of IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm / S.Kasashima, Y.Zen, A.Kawashima, M.Endo, Y.Matsumoto, F.Kasashima // J. Vasc. Surg. – 2009. – Vol.49 (5). – P. 1264-1271.
22. Kasashima S. IgG4-related Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm, Spectrum of IgG4-related Chronic Periaortitis / S.Kasashima, Y.Zen // Ann. Vasc. Dis. – 2010. – Vol. 3(3). – P. 182–189.
23. Raparia K. Inflammatory aortic aneurysm: possible manifestation of IgG4-related sclerosing disease / K.Raparia, C.P.Molina, G.Quiroga Garza, D.Weilbaecher, AG.Ayala, JY.Ro // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2013. – Vol.6 (3). – P. 469–475.
24. Mackay F. BAFF and APRIL: a tutorial on B cell survival / F.Mackay, P.Schneider, P.Rennert, J.Browning // Ann. Rev. Immunol. – 2003. – Vol.21. – P. 231-264.
25. Koike T. IgG4-related disease: why high IgG4 and fibrosis? / T.Koike // Arthritis. Res. Ther. – 2013. – Vol. 15 (1). – P. 103.
26. Kamisawa T. Allergic manifestations in autoimmune pancreatitis / T.Kamisawa, H.Anjiki, N.Egawa, N.Kubota // Eur. J. Gastroentero. Hepatol. – 2009. – Vol.21. – P. 1136-1139.
27. Li ZZ. Pathogenesis of Abdominal Aortic Aneurysms: Role of Nicotine and Nicotinic Acetylcholine Receptors / ZZ.Li, QY.Dai // Mediators Inflamm. – 2012. – Vol.2012. – P. 103-120.
28. Inoue D. Immunoglobulin G4-related periaortitis and periarthritis: CTfindings in 17 patients / D.Inoue, Y.Zen, H.Abo, T.Gabata // Radiology. – 2011. – Vol.261. – P. 625-633.
29. Zen Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases / Y.Zen, Y.Nakanuma // Am. J. Surg. Pathol. – 2010. – Vol. 34(12). – P. 1812-1819.
30. Sato Y. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease / Y.Sato, M.Kojima, et al. // Mod/ Pathol. – 2009. – Vol. 22(4). – P. 589-599.
31. Cheuk W. IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity / W.Cheuk, JK.Chan // Adv. Anat. Pathol. – 2010. – Vol. 17(5). – P. 303-332.
32. Sato Y. Association between IgG4-related disease and progressively transformed germinal centers of lymph

- nodes / Y.Sato, D.Inoue, et al. // *Mod. Pathol.* – 2012. – Vol. 25(7). – P. 956-967.
33. Yamamoto M. Evaluation and Clinical Validity of a New Questionnaire for Mikulicz's Disease / M.Yamamoto, H.Takahashi, K.Ishigami, H.Yajima, et al. // *Int. J. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 283-289.
34. Moriyama M. Thelper subsets in Sjogren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: A critical review / M.Moriyama, A.Tanaka, T.Maebara, S.Furukawa, et al. // *Journal of Autoimmunity* xxx (2013) 1e8 (in press).
35. Dasari BV. IgG4-related systemic sclerosing disease: a diagnosis to be considered / BV.Dasari, K.McElvanna, M.Loughrey, T.Diamond // *BMJ Case Rep.* – 2013. – doi:10.1136/bcr-2012-007101.
36. Maebara T. Interleukin-21 contributes to germinal centre formation and immunoglobulin G4 production in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease / T.Maebara, M.Moriyama, H.Nakashima, K.Miyake, JN.Hayashida, A.Tanaka, et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71. – P. 2011-2020.
37. Sah R.P. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* / RP.Sah, STChari, R.Pannala, et al. // – 2010. – Vol. 139(1). – P. 140-148.
38. Hardacre JM. Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis / J.M.Hardacre, C.A.Jacobuzio-Donahue, T.A.Sohn, et al. // *Ann. Surg.* – 2003. – Vol. 237. – P. 853-859.
39. Bateman AC, Deheragoda MG. IgG4-related systemic sclerosing disease—an emerging and under-diagnosed condition. *Histopathology*. – 2009. – Vol. 55. – P. 373–383.
40. Ghazale A. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer / A.Ghazale, ST.Chari, TC.Smyrk, et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102(8). – P. 1646-1653.
41. Hennessey JV. Riedel's Thyroiditis: A Clinical Review / JV.Hennessey // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96(10). – P. 3031–3041.
42. Divatia M. IgG4-Related Sclerosing Disease, an Emerging Entity: A Review of a Multi-System Disease / M. Divatia, S.A.Kim, J.Y.Ro // *Yonsei Med. J.* – 2012. – Vol. 53(1). – P. 15–34.
43. Taniguchi T. Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis / T.Taniguchi, M.Ko, SSeko, et al. // *Gut*. – 2004. – Vol. 53(5). – P. 770-771.
44. Zen Y. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung / Y.Zen, S.Kitagawa, H.Minato, et al. // *Hum. Pathol.* – 2005. – Vol. 36(7). – P. 710.
45. Inoue D. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations / D.Inoue, Y.Zen, H.Abo, et al. // *Radiology*. – 2009. – Vol. 251. – P. 260.
46. Gopalakrishnan N. IgG4 related interstitial nephritis: A case report and review of literature / N. Gopalakrishnan, A. Abraham, T. Balasubramanyan // *Indian J. Nephrol.* – 2013. – Vol. 23(4). – P. 308–311.
47. Alexander MP. Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG4-related disease / MP.Alexander, CP.Larsen, IW.Gibson // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 83(3). – P. 455-462.
48. Kawano M. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease / M.Kawano, T.Saeki, H.Nakashima, S.Nishi, Y.Yamaguchi, S.Hisano // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2011. – Vol. 15. – P.615–626.
49. Tabata T. Serial changes of elevated serum IgG4 levels in IgG4-related systemic disease / T.Tabata, T.Kamisawa, K.Takuma, et al. // *Intern. Med.* – 2011. – Vol. 50. – P. 69–75.
50. Khosroshahi A. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from ten consecutive patients / A.Khosroshahi, M.Carruthers, V.Deshpande, S.Unizony, DB.Bloch, JH.Stone // *Medicine (Baltimore)*. – 2012. – Vol. 91. – P. 57-66.

IGG4-АССОЦИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ – НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИОННАЯ ЕДИНИЦА В РЕВМАТОЛОГИИ

Петелицкая Л.Б., Юрьева А.А.

Національний медичинський університет
імені А.А. Богомольца, г. Київ, Україна

Резюме. В данной статье представлены литературные данные последних лет относительно новой классификационной единицы в ревматологии – IgG4-ассоциированных заболеваний. Продемонстрирована патогенетическая роль IgG4, лигандов фактора некроза опухолей BAFF и APRIL, Т и В-лимфоцитов, а также различных цитокинов в развитии данной патологии. Коротко изложены клинические проявления, методы диагностики и подходы к лечению IgG4-ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: IgG4-ассоциированные заболевания, аутоиммунный панкреатит, болезнь Микулича, тиреоидит Риделя, псевдоопухоль орбит, мультифокальный фиброзклероз, воспалительная аневризма брюшной аорты, хронический склерозирующий аортит.

IGG4-RELATED DISEASES – A NEW CLASSIFICATION UNIT IN RHEUMATOLOGY

L. Petelytska, H. Iurieva

Bogomolets National Medical University,
Kiev, Ukraine

Summary. This article presents the recent published data about the new classification unit in rheumatology – IgG4-related disease. It is demonstrated a pathogenic role IgG4, tumor necrosis factor ligand BAFF and APRIL, T and B lymphocytes and various cytokines in the development of this disease. It is briefly described the clinical manifestations, diagnosis and treatment approaches in patients with IgG4-related disease.

Key words: IgG4-related diseases, autoimmune pancreatitis, Mikulicz's disease, Riedel's thyroiditis, orbital pseudotumor, multifocal fibrosclerosis, inflammatory abdominal aortic aneurysm, chronic sclerosing aortitis.