

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 фіброзсклероз, запальна аневризма черевної аорти, хронічний склерозуючий аортит

IgG4 – асоційовані захворювання (IgG4-A3) – це гетерогенна група захворювань, які до недавнього часу були відомі медичній науці під різними назвами (IgG4-асоційоване системне захворювання, IgG4-асоційоване аутоімунне захворювання, мультифокальний фіброзсклероз, 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 (АІП), хвороба Мікуліча (ХМ), тиреоїдит Ріделя (ТР), псевдопухлина орбіти, мультифокальний фіброзсклероз, 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 вогнищевої запальної інфільтрації уражених органів і тканин плазматичними клітинами з експресією IgG4 і подальшим розвитком фіброзу відповідних органів, що у 60-70% випадків супроводжується підвищенням вмісту IgG4 в сироватці крові [2, 3]. У хворих з Ig G4-A3 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 АІП в Японії вказує на співвідношення чоловіків і жінок приблизно 2,8:1 [5]. Переважання чоловіків серед хворих з Ig G4-A3 має важливе значення для проведення диференційної 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-A3 приходить 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-A3
(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 Кюттнера
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 приноскові пазухи	Еозинофільний ангіоцентричний фіброз
Орбіти, щитоподібна залоза, заочеревинний простір, середостіння та інші тканини	Мультифокальний фіброзсклероз
Нирки	Ідіопатичний гіпокомplementемічний тубулоінтерстиціальний нефрит з тубулоінтерстиціальними депозитами

числі 30 хворих з анеризмою периферичних артерій та 74 хворих з облітеруючим атеросклерозом було виявлено, що в 4 з 30 хворих з анеризмою (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 пухлинподібне 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 злоякісних пухлин і схожих захворювань (наприклад, СШ, первинний склерозуючий холангіт, хвороба Кастельмана, вторинний фіброз заочеревинного простору, гранулематоз Вегенера, саркоїдоз, синдром Черджа-Стросса).

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

Етіопатогенез IgG4-A3 на даний час невідомий. Розглядаються 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 мімікрію 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 найменш 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 Т-хелперами 2 типу. Т2-хелпер-асоційовані цитокіни, 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 Т2-хелперної домінуючої

імунної реакції, що характеризується активацією регуляторних Т-лімфоцитів, які синтезують ІЛ-10. Вибіркову індукцію синтезу IgG4 називають модифікованою Т2-хелперною відповіддю [19].

Гіпотезу про аутоімунну ланку в патогенезі IgG4-A3 підтверджує гіпергаммаглобулінемія та наявність асоційованих з хворобою аутоантитіл, наприклад, таких як антитіла до лактоферину, карбоангідази II при аутоімунному панкреатиті [20], антинуклеарні антитіла при запальній IgG4-асоційованій анеризмі аорти [21]. У той час як механізм, за допомогою якого В-клітини регулюють підвищення рівня IgG4 класу досконально не визначений, недавні патогістологічні дослідження ураженої тканини показали, що CD4+ Т-хелпери 2 типу і регуляторні Т-клітини відіграють важливу роль у надлишковій продукції IgG4 і розвитку фіброзу тканин [20, 22, 23].

В 2011 році японські вчені з медичного університету Кіото провели дослідження визначення ролі лігандів фактору некрозу пухлин, таких як BAFF та APRIL в патогенезі IgG4-A3. В-клітинний фактор активації (BAFF, також відомий як стимулятор В-лімфоцитів (BLyS)) і його гомолог, ліганд, що індукуює проліферацію (APRIL), відіграють важливу роль в гомеостазі периферичних В-клітин [24]. BAFF і APRIL забезпечують регуляцію дозрівання В-клітин, їх виживання, продукцію CD40-незалежних антитіл. Оскільки надмірна експресія BAFF, як відомо, викликає гіперактивацію В-клітин і аутоімунні реакції, BAFF розглядається як стимулюючий фактор в патогенезі деяких аутоімунних і алергічних захворювань. Справді, підвищені рівні в сироватці BAFF виявлені у хворих з ревматоїдним артритом, системним червоним вовчаком, СШ, запальним міозитом, системною склеродермією, бронхіальною астмою, atopічним дерматитом, і сироваткові рівні BAFF були пов'язані з їх клінічною активністю. На відміну від цього, надлишкова експресія APRIL призводить до збільшеної продукції ІгМ, Т-хелперів 2 типу і проліферацію Т-клітин. В результаті дослідження лабораторних даних хворих з IgG4-A3 різних локалізацій було доведено, що сироваткові рівні BAFF у хворих з IgG4-A3 до терапії глюкокортикоїдами були значно вищі, ніж у здорових осіб контрольної групи, а також не було ніяких істотних відмінностей у рівні BAFF в сироватці крові у хворих з IgG4-A3 до лікування та хворих з СШ. Сироваткові рівні BAFF у хворих з IgG4-A3 після терапії були нижчі, ніж у хворих до терапії. На противагу цьому, сироваткові рівні APRIL у хворих з IgG4-A3 до глюкокортикоїдної терапії були значно вищими, ніж у здорових, проте, на відміну від BAFF, рівні були значно нижчі, ніж у хворих з СШ [20].

На користь алергічної теорії патогенезу IgG4-A3 говорить зв'язок із Т2-хелпер-домінуючими реакціями, про що свідчить посилення експресії мРНК Т2-хелперних цитокінів, таких як ІЛ-4, 5, 13, у хворих на IgG4-A3. Т2-хелперні цитокіни сприяють сполучнотканинній проліферації, впливаючи на макрофаги та мезенхімальні клітини. При IgG4-A3 спостерігається інфільтрація органів регуляторними Т-клітинами та CD4+, CD25+ Т-лімфоцитами, також спостерігається підвищена експресія запальних цитокінів – ІЛ-10 та фактор некрозу пухлин в (ФНП-в). В свою чергу, ІЛ-10 стимулює В-клітинну продукцію IgG4, а ФНП-в – стимулює фіброз [22, 25].

Вперше з точки зору IgG4-A3 був описаний АПІ в 1995 р. К. 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, ретроперитонеальний та загридинний 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-мішеней за відсутності конституційних проявів. [2]. До 40 % хворих з IgG4-A3 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 аневризмичних 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 аноксису гладком’язових клітин судин [27].

При гістологічному дослідженні у хворих з запальною аневризмою аорти виявляються запальні маси з веретеноподібними 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 гранульом, дегенерації медії або зон некрозу. До того ж при фарбуванні гематоксиліном-еозином та за Ван-Гізеном 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 фолікулів, що складаються з CD20+ В-лімфоцитів, оточених CD3+ Т-лімфоцитами. Лабораторні зміни крові представлені підвищенням ШОЕ та рівня С-реактивного протеїну. Клінічно хворих турбує абдомінальний біль або біль у спині.

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

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

стілки. Фарбування за Ван-Гізеном показало, що запалення в основному локалізоване в адвентиційному шарі. Адвентиція 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 адвентиції. В інтимі ж, навпаки, гістологічні зміни помірні (лише атеросклеротичні зміни у вигляді холестеринових відкладень або інфільтрації пінистими клітинами) [28].

Лімфоаденопатія спостерігається у 80% хворих з АПІ і є загальним симптомом IgG4-A3. 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 плазмодитоз та плазмодитоз всередині гермінативного центру [30]. В дослідженнях Cheuk W. та Chan J. [21] було виявлено такі гістологічні зміни, як міжфолікулярне поширення, прогресивне перетворення гермінативного центру, мультицентричне 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-A3 [32].

Недавні дослідження описують ХМ як IgG4-асоційований сіалоаденіт та дакриоцистит (IgG4-ДЦ) [33, 34, 35]. Характерними особливостями ХМ є дифузне збільшення слізних і слинних залоз, підвищений рівень сироваткового IgG4, із вираженою інфільтрацією IgG4-позитивними плазмодитами цих 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 збільшенні 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].

АПІ в даний час розглядається як панкреатичний прояв IgG4-A3. Підшлункова залоза є органом, що найчастіше залучається до цього складного синдрому, але АПІ становить лише 2-6% всіх випадків хронічного панкреатиту. Одна третина хворих із АПІ мають екстрапанкреатичні прояви,

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

Важливо диференціювати АПП 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 АПП [35,38]. Діагноз АПП ґрунтується на п'яти кардинальних особливостях – гістологічних, радіологічних, серологічних, залученні інших органів та позитивній відповіді на лікування глюкокортикоїдами. Гістологічні дані включають щільну лімфоплазмодитарну інфільтрацію і фіброз в перидуктальній та міждольковій зонах. Ацинарні клітини замінені запальними клітинами і фіброзними утвореннями, з втраченою дольковою архітектурою підшлункової залози. Перидуктальний 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 "сосископодібні" 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. Рідкістю є кальцифікація підшлункової залози або псевдокісти. На ендоскопічний ретроградний холангіопанкреатографії 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 підвищеного рівня IgG4 ($>1,4$ г/л) для діагностики АПП складають 76%, 93% і 36% відповідно, для рівня IgG4 $>2,8$ 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 АПП. Після встановлення діагнозу у більшості хворих з ТР не виникали інші прояви деструктивного фіброзу. Але ТР досить часто діагностують у хворих з ретроперитонеальним фіброзом.

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

Щодо ураження легень та плеври, то в багатьох оглядах вказується на IgG4-АЗ легень, яке може протікати безсимптомно або з кашлем, кровохарканням, задишкою та боєм у грудній клітці. Описані випадки розвитку псевдопухлини та інтерстиціальної пневмонії у хворих з АПП [41,42]. Може виникати потовщення вісцеральної або парієтальної плеври. В уражених тканинах виявляють характерну лімфоплазмодитарну інфільтрацію з IgG4-позитивними плазматичними клітинами. 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-АЗ необхідно диференціювати з саркоїдозом [44, 45].

Найбільш поширеним ураженням нирок при IgG4-АЗ 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-АЗ є мембранозний 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 функцій нирок або підвищенням рівня IgG, гіпокомплементамією або підвищенням 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 г/л).

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

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

Оптимального лікування IgG4-АЗ на даний час не існує. Рандомізовані клінічні дослідження з оцінки підходів до лікування не проводились. На даний час препаратами першої лінії вважаються глюкокортикоїди, які виявилися ефективними щодо клінічних і морфологічних змін у хворих з IgG4-АЗ. Зазвичай застосовується початкова доза преднізолону 0,5 мг/кг/день від 2 до 4 тиж. з поступовим зниженням дози до 5 мг/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 АПП [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-АЗ 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. Гармиш., С.В. Данилюк, О.Б. Яценко // 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.Ohara, 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. Diagnosytic 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.Yoshifuji, 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.Weilbaeher, 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: CT findings 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. T helper subsets in Sjogren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: A critical review / M.Moriyama, A.Tanaka, T.Maehara, 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. Maehara T. Interleukin-21 contributes to germinal centre formation and immunoglobulin G4 production in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease / T.Maehara, 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.Iacobuzio-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. Balasubramanian // *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-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ – НОВАЯ КЛАССИФИКАЦИОННАЯ ЕДИНИЦА В РЕВМАТОЛОГИИ

Петелицкая Л.Б., Юрьева А.А.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

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, T и B-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 Микучи, тиреоидит Риделя, псевдоопухоль орбит, мультифокальный фибросклероз, 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.