

Ю. М. Степанов, Ю. А. Гайдар

Государственное учреждение “Институт гастроэнтерологии НАМН Украины”, 49074 Днепрпетровск

ИММУНОГЛОБУЛИН G4-АССОЦИИРОВАННЫЕ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

(Представлено акад. НАМН Украины Г. В. Дзяком)

Освещен новый класс заболеваний — IgG4-ассоциированные склерозирующие заболевания (IgG4-АСЗ) органов пищеварения. Выявление в пораженном органе трех основных гистологических признаков — 1) плотного лимфоплазматического инфильтрата и одиночных лимфатических фолликулов, 2) многоярусного фиброза, 3) облитерирующего флебита — позволяет уверенно диагностировать эти заболевания. Существенную роль при диагностике играет увеличение значения отношения количество IgG4-положительных плазматических клеток/количество IgG-положительных плазматических клеток в пораженном органе более чем на 40 %, что свидетельствует о наличии IgG4-АСЗ. Основное внимание авторы уделили аутоиммунному панкреатиту I типа как системному склерозирующему заболеванию.

Ключевые слова: иммуноглобулин G4-ассоциированные склерозирующие заболевания, фиброз, аутоиммунный панкреатит.

История развития представлений о IgG4-ассоциированных склерозирующих заболеваниях (IgG4-АСЗ) начинается с работы К. Kawaguchi и соавт., предложивших рассматривать лимфоплазматический склерозирующий панкреатит (ЛПСП) как системное заболевание [18], поскольку он может сопровождаться повреждениями внепеченочных желчных протоков, желчного пузыря и губных желез, изменения в которых идентичны ЛПСП.

Позднее нашли, что ЛПСП гистологически сходен с мультифокальным фибросклерозом (МФ). Кроме того, было установлено, что МФ как системное заболевание может сочетаться с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), ретроперитонеальным фиброзом, тиреоидитом Риделя и глазной псевдоопухолью. В дополнение, была обнаружена частая встречаемость при аутоиммунном панкреатите (АИП) лимфоаденопатии ворот легких, воспаления слезных и слюнных желез, гипотиреоза и ретроперитонеального фиброза [10]. Ключевыми для понимания патогенеза оказались исследования Н. Натано и соавт., обнаруживших при сочетании АИП с ретроперитонеальным фиброзом многочисленные IgG4-позитивные

плазматические клетки (IgG4-ППК) в поджелудочной железе [11]. Т. Kamisawa и соавт. продолжили эти исследования и нашли, что при АИП увеличение количества IgG4-ППК происходит не только в поджелудочной железе, но и в других органах. В связи с этим авторы заключили, что АИП является “IgG4-ассоциированным системным склерозирующим заболеванием” [15].

Вместе с тем, в противоположность представлению о системных IgG4-ассоциированных заболеваниях Y. Zen и соавт. выдвинули концепцию об IgG4-ассоциированных заболеваниях отдельных органов [17, 19, 37, 38]. В разряд такой патологии были отнесены склерозирующий сиалоаденит [19], легочная плазматическая гранулема и другие легочные заболевания [29, 32, 38], мастит [4, 7, 37], гепатит [31], тубулоинтестициальный нефрит [30], простатит [14], воспалительная аневризма аорты [6, 17, 24, 32], лимфоаденопатии [3, 25], пахименингит [5] и дерматит [8, 26]. Каждое из этих заболеваний может сочетаться с поражением одного или нескольких органов. Однако авторы подчеркнули, что увеличение количества IgG4-ППК характерно не только для IgG4-ассоциированных

Ю. М. Степанов — директор института, д.м.н., профессор

Ю. А. Гайдар — зав. лабораторией патоморфологии, д.м.н. (yuriiigaidar@mail.ru)

© Ю. М. Степанов, Ю. А. Гайдар, 2015.

заболеваний. Например, большое количество IgG4-ППК может наблюдаться в воспалительной грануляционной ткани при некоторых формах рака.

В настоящее время диагноз “IgG4-ассоциированное склерозирующее заболевание” ставится на основе совокупной оценки характерных клинических, рентгенографических, серологических, гистологических и иммуногистохимических признаков. При этом гистопатологическому исследованию придается первостепенное значение. Выявление в пораженном органе трех основных гистологических признаков — 1) плотного лимфоплазматического инфильтрата, 2) многоярусного фиброза и 3) облитерирующего флебита — позволяет уверенно диагностировать заболевание. Увеличение значения отношения IgG4-ППК/IgG-ППК в пораженном органе более чем на 40 % несомненно свидетельствует о наличии IgG4-AC3 [26, 35].

Этиология IgG4-AC3 изучена недостаточно. Данные о том, что IgG4 иммунный ответ регулируется T-хелперами (Th2) [2], также указывают на генетическую предрасположенность к развитию этих заболеваний. В лечении IgG4-AC3 отмечают высокую эффективность применения стероидных противовоспалительных средств. В сыворотке крови человека иммуноглобулин G4 (IgG4) представляет наименьшую часть из четырех субклассов IgG и составляет 3-6 % общего IgG. В норме его уровень в сыворотке крови равен 0,04-1,08 г/л. Повышение уровня IgG4 в сыворотке крови человека связывают с его защитным эффектом при аллерген-специфической иммунотерапии и защитой от воспаления при паразитозах. В некоторых случаях IgG4 обладает прямым патогенным эффектом. Так, например, выявляемые при пузырьчатке антидесмосомальные аутоантитела принадлежат к этому классу иммуноглобулинов [33]. IgG4 имеет свойства ревматоидного фактора и не участвует в активировании компонента по классическому пути. Уровень сывороточного IgG4 выше 1,35 г/л определяется при хронических инфекциях, аутоиммунных заболеваниях и у больных с IgG-AC3, часто отражает эффективность их лечения стероидами и позволяет прогнозировать рецидив болезни.

Аутоиммунный панкреатит как IgG4-ассоциированное склерозирующее заболевание

Концепцию АИП предложили K. Yoshida и соавт. в 1995 г. [28]. АИП по наблюдениям авторов страдают обычно мужчины старше 50 лет. Болезнь проявляется слабыми абдоминальными болями или обструктивной желтухой. Сильные боли в животе встречаются редко. Обычно к этим симптомам присоединяется диабет 1 типа. У части паци-

ентов болезнь протекает бессимптомно. Рентгенологически в поджелудочной железе выявляют диффузные или очаговые повреждения, отек, сужение главного панкреатического протока. Серологически часто выявляют гипергаммаглобулинемию, повышение уровня IgG и IgG4, различные аутоантитела (антинуклеарные, к карбоангидразе, к лактоферрину).

Первое описание АИП, протекающего с повышением уровня сывороточного IgG4 [1], вызвало появление новых сообщений о случаях аутоиммунных заболеваний, протекающих с повышенным уровнем сывороточного IgG4.

Согласно международному консенсусу по диагностическим критериям АИП, его диагностика основана на выявлении одного или более кардинальных признаков: 1) радиографического изменения паренхимы железы и панкреатических протоков, 2) серологических отклонений, 3) вовлечения в патологический процесс других органов, 4) характерной гистоморфологии поджелудочной железы, 5) положительного клинического эффекта от применения противовоспалительных стероидных препаратов [16].

Различают два типа АИП, которые имеют различные, четко очерченные, патоморфологические признаки. Тип I — ЛПСР — отличается плотный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, плазматических клеток (рис. 1А) и IgG4-ППК (≥ 50 на большое поле зрения, рис. 1Б, В), а также многоярусный фиброз (рис. 1Г) вокруг главного панкреатического и междольковых протоков и перипанкреатической жировой ткани. Дольки поджелудочной железы относительно хорошо сохранены. В части долек наблюдаются очаги некроза, замещающиеся фиброзной тканью, смешанной с клетками воспаления. Типичен также облитерирующий флебит (рис. 1Д), а в ряде случаев можно наблюдать и облитерирующий артериит. Часто выявляются эозинофильные и тучные клетки (рис. 1Е) [22, 34].

Характерной чертой АИП II типа — идиопатического протоково-центрического панкреатита — является нейтрофильная инфильтрация эпителия главного панкреатического протока и/или междольковых протоков (рис. 2А, Б). Протоковый эпителий поврежден и находится в состоянии регенерации. Вследствие воспаления протоки выглядят извилистыми и стенозированными. Вокруг дольковой фиброзной ткани редко встречаются клетки воспаления. При выраженном воспалении дольки инфильтрированы нейтрофилами, лимфоцитами и плазматическими клетками. Облитерирующий флебит наблюдается редко [12, 22, 34]. Инфильтрация IgG4-ППК при этой форме АИП отсутствует или скудная (рис. 2В) [22, 28].

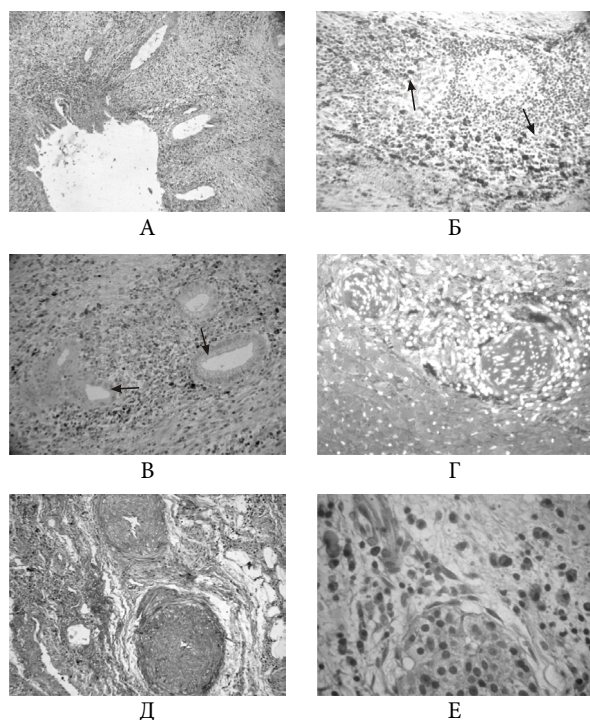


Рис. 1. Аутоиммунный панкреатит I типа (ЛПСР). Стадия выраженного фиброза (III стадия): А) вокруг-протоковая лимфоплазматическая инфильтрация (гематоксилин-эозин, $\times 100$); Б) ткань вокруг лимфатических фолликулов — обилие IgG4-ППК (указано стрелками, непрямая иммунопероксидазная реакция, $\times 200$); В) эпителий протоков сохранен; в окружающей строме определяются IgG4-ППК (указано стрелками, непряная иммунопероксидазная реакция, $\times 200$); Г) многоярусная фиброзная ткань окружает безмиелиновые нервные и мелкие сосуды (эпифлуоресцентная конфокальная микроскопия, иммуногистохимическое выявление коллагена I типа, $\times 200$); Д) облитерирующий флебит, (окраска по Маллори — Слинченко, $\times 400$); Е) немногочисленные эозинофильные лейкоциты в строме вблизи эндокринного островка (гематоксилин-эозин, $\times 400$).

Поскольку АИП II типа не имеет характерных серологических маркеров, его диагностика затруднительна. АИП II типа имеет отчетливый клинический профиль, отличный от АИП I типа, — возраст больных с АИП II типа на декаду меньше, нет преобладания мужского пола. Для АИП II типа не характерно повышение уровня сывороточного IgG4 и IgG4-ассоциированных внепеченочных склерозирующих повреждений — таких, как проксимальный склерозирующий холангит, склерозирующий сиаладенит и ретроперитонеальный фиброз. Тип II АИП более часто связан с острым панкреатитом и воспалительными заболеваниями кишечника: болезнью Крона и неспецифическим язвенным колитом. АИП II типа имеет очаговые повреждения подже-

лудочной железы и, вследствие затруднений в диагностике, чаще подвергается хирургическим вмешательствам. Эндо- и экзокринные функции поджелудочной железы часто нарушаются при АИП I типа, тогда как их изменения при АИП II типа неизвестны.

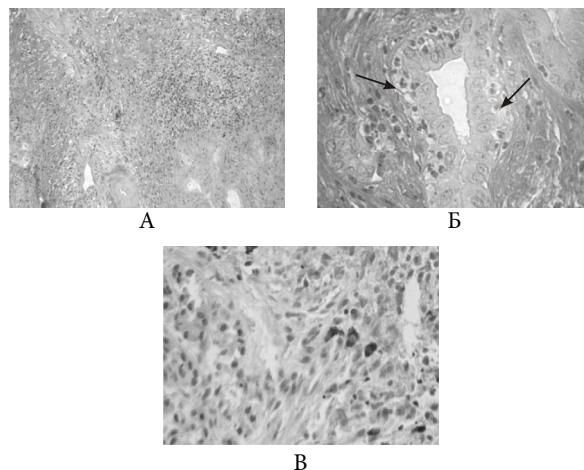


Рис. 2. Аутоиммунный панкреатит II типа: А) многоярусная фиброзная ткань окутывает внутридольковые протоки (окраска по Маллори — Слинченко, $\times 100$); Б) эпителий протоков инфильтрирован нейтрофильными лейкоцитами (указано стрелками, окраска по Маллори — Слинченко, $\times 400$); В) редкие IgG4-ППК среди лимфоцитов и плазматических клеток вокругдольковой фиброзной ткани (непряная иммуногистохимическая реакция, $\times 400$).

Оба типа АИП хорошо отвечают на стероиды. Большинство больных быстро реагируют на пероральное применение преднизолона в дозе 40 мг в день в течение 4 недель с последующей поддерживающей дозой в 5 мг в день в течение 8 недель [21].

Нами обследовано 60 больных с хроническим панкреатитом. Биоптаты поджелудочной железы забирали во время плановых оперативных вмешательств с диагностической целью. По гистологическим признакам (плотная лимфоплазматическая вокруг-протоковая инфильтрация железы с пролиферацией одиночных лимфатических фолликулов, многоярусный фиброз, облитерирующий флебит) отображены случаи с подозрением на АИП. После иммуногистохимического типирования IgG- и IgG4-ППК несомненный АИП установлен у 14 (23,3 %) больных. АИП I типа наблюдался в 7 (11,6 %) случаях.

IgG4-ассоциированный эзофагит

В литературе описан случай IgG4-ассоциированного склерозирующего эзофагита, который протекал с дисфагией, потерей массы тела, стриктурами, сочетающимися со множественными расширениями пищевода. В подслизистой оболочке

пищевода определялось опухолевидное образование. При гистологическом исследовании эзофагит представлял собой фибровоспалительную ткань, инфильтрованную плазматическими клетками, среди которых преобладали IgG4-ППК. При этом у больного не было системного аутоиммунного заболевания или патологии соединительной ткани [20].

IgG4-ассоциированный гастрит

При исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка (СОЖ) у 37 % больных с атрофическим гастритом и пернициозной анемией наблюдалась высокая плотность IgG4-ППК. При этом ни у одного больного с неизменной СОЖ либо с хроническом неактивным гастритом, либо с *Helicobacter pylori*-положительным гастритом не выявлено увеличения количества IgG4-ППК в желудке. Авторы пришли к заключению, что IgG4-ППК могут участвовать в патогенезе пернициозной анемии и могут быть полезным маркером для ее диагностики [1].

IgG4-ассоциированная язвенная болезнь

Язвенная болезнь желудка почти в три раза чаще встречается у пациентов с АИП по сравнению с больными контрольной группы. Также не обнаружено различий в степени воспаления, атрофии, метаплазии или инфицирования *Helicobacter pylori* между больными и контролем [27].

Выявлен случай IgG4-ассоциированной язвенной болезни желудка, протекающей без АИП у 77-летнего мужчины с рефрактерной язвенной болезнью желудка. В желудке больного наблюдалась мягкая инфильтрация IgG4-ППК в постязвенной рубцовой ткани (15 клеток/большое поле зрения). Выраженное накопление IgG4 выявлено в области активной язвы (50 IgG4-ППК /большое поле зрения) [9].

Нами обследовано 16 больных язвенной болезнью желудка, осложненной язвенным кровотечением. У 7 больных в СОЖ наблюдалась атрофия с псевдопилоризацией в теле желудка и тонкокишечной метаплазией в антральном отделе или в обоих отделах. Одновременно в слизистой оболочке выявлена пролиферация одиночных лимфатических фолликулов (рис. 3А). Иммуногистохимическое окрашивание обнаружило IgG4-ППК в строме и в межмышечной ткани слизистой оболочки антрального отдела (рис. 3Б) и тела желудка (рис. 3В), что указывает на вовлечение IgG4 в механизмы структурных преобразований СОЖ при язвенной болезни.

Целиакия

Как свидетельствуют наши исследования, выполненные на биоптатах семи больных с целиакией, протекающей с тотальной атрофией кишеч-

ных ворсинок, в расширенном объеме стромы слизистой оболочки тонкой кишки, несмотря на обилие плазматических клеток, IgG4-ППК в пораженной слизистой оболочке тонкой кишки встречались крайне редко (рис. 4).

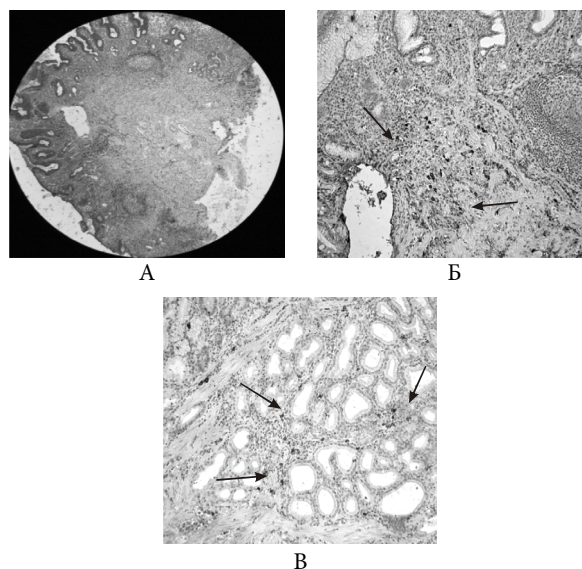


Рис. 3. Язвенная болезнь желудка: А) слизистая оболочка антрального желудка. Умеренный атрофический фолликулярный гастрит. В препарате несколько лимфатических фолликулов (ШИК-реакция, $\times 40$); Б) IgG4-ППК определяются в собственной пластинке и в мышечной пластинке (указано стрелками, непрямая иммуногистохимическая реакция, подкрашено гематоксилином, $\times 100$); В) фолликулярный гастрит тела желудка с псевдопилоризацией и тонкокишечной метаплазией слизистой. В строме определяются группы IgG4-ППК (указано стрелками, непрямая иммуногистохимическая реакция, подкрашено гематоксилином, $\times 100$).

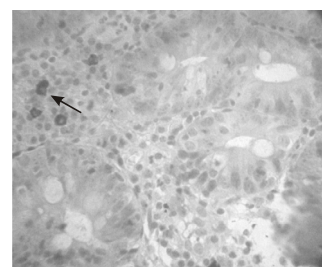


Рис. 4. Целиакия-спру. Тотальная атрофия кишечных ворсинок. Несколько IgG4-ППК определяются в строме слизистой оболочки тощей кишки (указано стрелкой, непрямая иммунопероксидазная реакция, подкрашено гематоксилином, $\times 400$).

IgG4-ассоциированный холецистит

В литературе описаны случаи IgG4-ассоциированного холецистита. В архиве института нами

отобрано несколько случаев лимфоплазматического холецистита и в двух из них обнаружен IgG4-ассоциированный холецистит (рис. 5). На наличие системного аутоиммунного заболевания или АИП больные не обследовались.

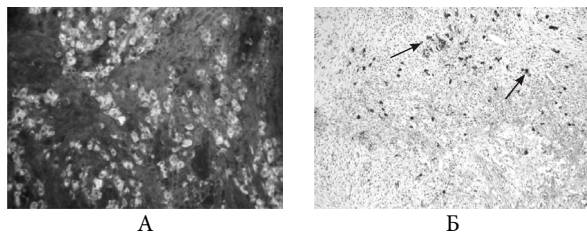


Рис. 5. IgG4-ассоциированный холецистит: А) IgG-ППК в строме желчного пузыря (непрямая иммунофлуоресценция, $\times 400$); Б) IgG4-ППК (указаны стрелками) рассеяны в лимфо-плазматическом инфильтрате стенки желчного пузыря (непрямая иммунопероксидазная реакция, $\times 100$).

IgG4-ассоциированный холангит

IgG4-ассоциированный холангит (ИАХ) встречается чаще всего у мужчин старше 60 лет [1]. В противоположность молодым пациентам с “синдромом наложения” ПСХ и аутоиммунного гепатита (АИГ) большинство пациентов с ИАХ часто дебютируют обструктивной желтухой (77 %), ассоциацией с АИП (92 %), повышением уровня сывороточного IgG4 (74 %) и обилием IgG4-ППК в биоптате желчного протока (≥ 10 клеток на большое поле зрения). Сужения ограничены внутрипанкреатическим протоком (51 %). Фиброзирование внепеченочных и внутрипеченочных протоков наблюдается у 49 % пациентов.

Гистологический диагноз ИАХ ставится после хирургической резекции части поджелудочной железы (панкреатодуоденэктомии). В диагностике помогает выявление стриктур в желчевыводительной системе, сочетающихся с сужением главного панкреатического протока, вовлечение в процесс поджелудочной железы или других органов, повышение уровня сывороточного IgG4. Диагноз подтверждает гистология желчных протоков (выявление свыше 10 клеток на большое поле зрения) или исчезновение стриктур после лечения кортикостероидами.

Демографические, радиологические, гистологические и иммунологические факторы помогают дифференцировать ИАХ и ПСХ. Пациенты с ИАХ значительно старше и уровень сывороточного IgG4 значительно выше, чем при ПСХ. При ПСХ холангиографические особенности проявляются в узловатых стриктурах желчных протоков, имеющих вид “деревя с обрезанными ветвями”, тогда как пациенты с ИАХ имеют сегментарные стрик-

туры и сужения дистальной трети общего желчного протока. Гистологическое изучение печени выявляет облитерирующий фиброзный холангит только у больных ПСХ; при ИАХ он наблюдается редко. В отличие от ПСХ для ИАХ типична выраженная инфильтрация IgG4-ППК портальных трактов печени [21].

Гистологические исследования печени показывают фиброзный облитерирующий холангит у больных ПСХ, отсутствующий у больных с ИАХ. Холангиографические исследования не выявляют улучшения при ПСХ после стероидной терапии, в отличие от ИАХ. Кроме того, холангиокарцинома развивается у 10-30 % больных с ПСХ и отсутствует при ИАХ. Таким образом, различия между ИАХ и ПСХ свидетельствуют о различии в этиологии и патогенезе этих заболеваний [23].

IgG4-ассоциированный гепатит

Описан случай пациента с несомненным аутоиммунным гепатитом и хроническим холециститом, высоким уровнем сывороточного IgG4 и IgG4-ППК в стенке желчного пузыря [31]. В биоптате печени обнаружен интерфейсный и дольковый гепатит со значительной инфильтрацией плазматическими клетками. Иммуноокрашивание печени выявило обилие IgG4-ППК в портальных трактах.

При изучении биоптата печени больного с АИП I типа нами обнаружен холестатический хронический гепатит (F1, A1 по шкале *Metavir*). В фиброзированных и расширенных портальных трактах выявлены группы IgG4-ППК (рис. 6).

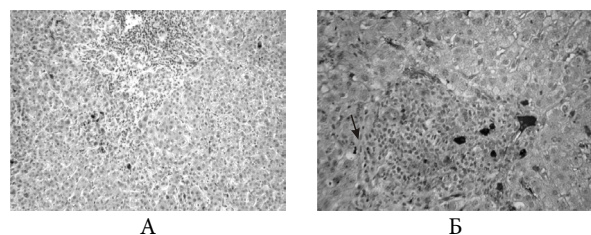


Рис. 6. IgG4-положительный хронический гепатит: А) внутриканальцевый холестатаз, в расширенных портальных трактах обилие мононуклеарных клеток (окраска гематоксилином-эозином, $\times 100$); Б) группа IgG4-ППК в лимфо-плазматическом инфильтрате портального тракта (непрямая иммунопероксидазная реакция, $\times 200$).

Хронические воспалительные заболевания кишечника: язвенный колит и болезнь Крона

Почти у 6 % больных с доказанным АИП диагностированы воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), по сравнению с 0,4-0,5 % в общей популяции. Эти больные подвержены 12-15-крат-

ному риску развития у них ВЗК. Также у больных с АИП отмечаются более протяженные повреждения и тяжесть ВЗК. Увеличение количества IgG4-ППК (10 клеток на большое поле зрения) в слизистой толстой кишки наблюдается у больных с язвенным колитом [23]. Предполагают, что обнаружение IgG4-ППК в биоптатах толстой кишки указывает на возможность ассоциации ВЗК с АИП.

Нами обследовано несколько случаев болезни Крона. В одном из них наблюдалось увеличение количества IgG и IgG4-ППК (20-25 клеток на большое поле зрения, рис. 7). В поджелудочной железе признаки АИП отсутствовали.

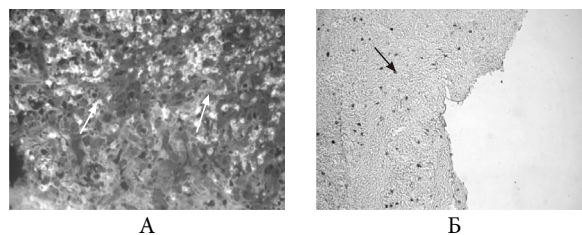


Рис. 7. Болезнь Крона. В пораженной слизистой оболочке толстой кишки определяются групповые скопления IgG-ППК (стрелки): А) непрямая реакция иммунофлуоресценции, $\times 200$) и разбросанные IgG4-ППК, Б) непрямая иммунопероксидазная реакция, $\times 100$).

Список использованной литературы

1. Bedeir A. S., Lash R. H., Lash J. G. et al. Significant increase in IgG4⁺ plasma cells in gastric biopsy specimens from patients with pernicious anaemia // *J. Clin. Pathol.* — 2010. — **63**, № 11. — P. 999-1001.
2. Bird P., Friedmann P. S., Ling N. et al. Subclass distribution of IgG autoantibodies in bullous pemphigoid // *J. Invest. Dermatol.* — 1986. — **86**. — P. 21-25.
3. Chan S. K., Cheuk W., Chan K. T. et al. IgG4-related sclerosing pachymeningitis. A previously unrecognized form of central nervous system involvement in IgG4-related sclerosing disease // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2009. — **33**. — P. 1249-1252.
4. Cheuk W., Chan A. C. L., Lam W. L. et al. IgG4-related sclerosing mastitis: Description of a new member of the IgG4-related sclerosing diseases // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2009. — **33**. — P. 1058-1064.
5. Cheuk W., Lee K. C., Chong L. Y. et al. IgG4-related sclerosing disease. A potential new etiology of cutaneous pseudolymphoma // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2009. — **33**. — P. 1713-1719.
6. Cheuk W., Yuen H. K. L., Chu S. Y. Y. et al. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2008. — **32**. — P. 671-681.
7. Cornell L. D., Chicano S. L., Deshpande V. et al. Pseudotumors due to IgG4 immune-complex tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune pancreato-centric disease // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2007. — **31**. — P. 1586-1597.
8. Deshpande V. The pathology of IgG4-related disease: critical issues and challenges // *Semin. Diagn. Pathol.* — 2012. — **29**, № 4. — P. 191-196.
9. Fujita T., Ando T. Refractory gastric ulcer with abundant IgG4-positive plasma cell infiltration: A case report // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — **16**, № 17. — P. 2183-2186.
10. Hamano H., Arakura N., Muraki T. et al. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis // *J. Gastroenterol.* — 2006. — **41**. — P. 1197-1205.
11. Hamano H., Kawa S., Ochi Y. et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis // *Lancet.* — 2002. — **359**. — P. 1403-1404.
12. Ikeura T., Takaoka M., Uchida K. et al. Autoimmune pancreatitis with histologically proven lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with granulocytic epithelial lesions // *Intern. Med.* — 2012. — **51**, № 7. — P. 733-737.
13. Ishida M., Hotta M., Kushima R. et al. IgG4-related inflammatory aneurysm of the aortic arch // *Pathol. Int.* — 2009. — **59**. — P. 269-273.
14. Ito H., Kaizaki Y., Noda Y. et al. IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm associated with autoimmune pancreatitis // *Pathol. Int.* — 2008. — **58**. — P. 421-426.
15. Kamisawa T., Funata N., Hayashi Y. et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease // *J. Gastroenterol.* — 2003. — **38**. — P. 982-984.
16. Kamisawa T., Notohara K., Shimosegawa T. Two clinicopathologic subtypes of autoimmune pancreatitis: LPSP and IDCP // *Gastroenterology.* — 2010. — **139**. — P. 22-25.
17. Kasashima S., Zen Y., Kawashima A. et al. Inflammatory abdominal aortic aneurysm: Close relationship to IgG4-related periaortitis // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2008. — **32**. — P. 197-204.
18. Kawaguchi K., Koike M., Tsuruta K. et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: A variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas // *Hum. Pathol.* — 1991. — **22**. — P. 387-395.
19. Kitagawa S., Zen Y., Harada K. et al. Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Kettner's tumor) // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2005. — **29**. — P. 783-791.
20. Lopes J., Hochwald S. N., Lancia N. et al. Autoimmune esophagitis: IgG4-related tumors of the esophagus // *J. Gastrointest. Surg.* — 2010. — **14**, № 6. — P. 1031-1034.
21. Montano-Loza A. J., Labor E., Mason A. L. Recognizing immunoglobulin G4-related overlap syndromes in patients with pancreatic and hepatobiliary diseases // *Can. J. Gastroenterol.* — 2008. — **22**, № 10. — P. 840-846.
22. Notohara K., Burgart L. J., Yadav D. et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration. Clinicopathologic features of 35 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2003. — **27**. — P. 1119-1127.
23. Ravi K., Chari S. T., Vege S. S. et al. Inflammatory bowel disease in the setting of autoimmune pancreatitis // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2009. — **15**, № 9. — P. 1326-1330.
24. Sakata N., Tashiro T., Uesugi N. et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory abdominal aortic aneurysm: The

- possibility of an aortic manifestation of IgG4-related sclerosing disease // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2008. — **32**. — P. 553-559.
25. Sato Y., Kojima M., Takata K. et al. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: A clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease // *Mod. Pathol.* — 2009. — **22**. — P. 589-599.
 26. Sato Y., Notohara K., Kojima M. et al. IgG4-related disease: Historical overview and pathology of hematological disorders // *Pathol. Int.* — 2010. — **60**. — P. 247-258.
 27. Shinji A., Sano K., Hamano H. et al. Autoimmune pancreatitis is closely associated with gastric ulcer presenting with abundant IgG4-bearing plasma cell infiltration // *Gastrointest. Endosc.* — 2004. — **59**, № 4. — P. 506-511.
 28. Shimosegawa T., Chari S. T., Frulloni L. et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatologists // *Pancreas*. — 2011. — **40**. — P. 352-358.
 29. Shrestha B., Sekiguchi H., Colby T. V. et al. Distinctive pulmonary histopathology with increased IgG4-positive plasma cells in patients with autoimmune pancreatitis. Report of 6 and 12 cases with similar histopathology // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2009. — **33**, № 10. — P. 1450-1462.
 30. Uehara T., Hamano H., Kawakami M. et al. Autoimmune pancreatitis-associated prostatitis: Distinct clinicopathological entity // *Pathol. Int.* — 2008. — **58**. — P. 118-125.
 31. Umemura T., Zen Y., Hamano H. et al. Immunoglobulin G4-hepatopathy: Association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis // *Hepatology*. — 2007. — **46**. — P. 463-471.
 32. Yamashita K., Haga H., Kobashi Y. et al. Lung involvement in IgG4-related lymphoplasmacytic vasculitis and interstitial fibrosis. Report of 3 cases and review of the literature // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2008. — **32**. — P. 1620-1626.
 33. Yoshida K., Toki F., Takeuchi T. et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — **40**. — P. 1561-1568.
 34. Zamboni G., Luttges J., Capelli P. et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens // *Virch. Arch.* — 2004. — **445**. — P. 552-563.
 35. Zen Y., Fuji T., Harada K. et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis // *Hepatology*. — 2007. — **45**. — P. 1538-1546.
 36. Zen Y., Harada K., Sasaki M. et al. 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.* — 2004. — **28**. — P. 1193-1203.
 37. Zen Y., Kasahara Y., Horita K. et al. Inflammatory pseudotumor of the breast in a patient with a high serum IgG4 level. Histologic similarity to sclerosing pancreatitis // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2005. — **29**. — P. 275-278.
 38. Zen Y., Kitagawa S., Minato H. et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung // *Hum. Pathol.* — 2005. — **36**. — P. 710-717.

Получено 16.12.2014

ІМУНОГЛОБУЛІН G4-АСОЦІЙОВАНІ СКЛЕРОЗУЮЧІ ЗАХВОРЮВАННЯ ОРГАНІВ ТРАВЛЕННЯ

Ю. М. Степанов, Ю. А. Гайдар

Державна установа "Інститут гастроентерології НАМН України", 49074 Дніпропетровськ

Висвітлено новий клас захворювань — IgG4-асоційовані склерозуючі захворювання (IgG4-АСЗ) органів травлення. Виявлення трьох основних гістологічних ознак в ураженому органі — 1) щільний лімфоплазматичний інфільтрат та поодинокі лімфатичні фолікули, 2) багатоярусний фіброз, 3) облітеруючий флебіт — дозволяє твердо діагностувати ці захворювання. Істотне діагностичне значення має визначення збільшення значення відношення кількості IgG4-позитивних плазматичних клітин/кількість IgG-позитивних плазматичних клітин в ураженому органі більш ніж на 40 %, що свідчить про наявність IgG4-АСЗ. Основну увагу автори приділили аутоімунному панкреатиту I типу як системному склерозуючому захворюванню.

IMMUNOGLOBULIN G₄-RELATED SCLEROSING DISEASES OF DIGESTIVE ORGANS

Yu. M. Stepanov, Yu. A. Gaidar

State Institution "Institute of Gastroenterology NAMS of Ukraine", 49074 Dnepropetrovsk

Elucidated was a new class of diseases — IgG₄-related diseases of digestive organs. Detection in the damaged organ of the following three key histological signs helps diagnose these diseases: 1) a dense lymphoplasmacytic infiltrate and single lymphatic follicles, 2) storiform-type fibrosis, 3) obliterative phlebitis. Detection of the increase in the number of IgG₄-positive plasmatic cells/total number of IgG-positive plasmatic cells ratio in the damaged organ by more than 40 % is of significant diagnostic value. Special attention was paid to autoimmune pancreatitis type I as a systemic sclerosing disease.