

© Коллектив авторов, 2016

Э.К. Петросян, П.В. Шумилов

IgG₄-АССОЦИИРОВАННАЯ БОЛЕЗНЬ – МАЛОИЗВЕСТНОЕ СОСТОЯНИЕ В ПЕДИАТРИИ

Кафедра госпитальной педиатрии № 1 ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

IgG₄-ассоциированная болезнь (IgG₄-АБ) является системным фиброзно-воспалительным заболеванием с неясным патофизиологическим механизмом, включающим различные органы. При отсутствии лечения болезнь может привести к фиброзу и необратимому повреждению органов. IgG₄-АБ в основном была описана у взрослых, следовательно, она, как правило, неизвестна среди педиатров. Этот обзор создан с целью осведомленности педиатров о данной патологии, ее клиническом полиморфизме для своевременной диагностики и предотвращения развития необратимых процессов.

Ключевые слова: IgG₄-ассоциированная болезнь, аутоиммунный панкреатит, аутоиммунный холангит, тиреоидит Риделя, тиреоидит Хашимота, дакриoadенит, сиалоаденит, тубуло-интерстициальный нефрит, мембранозная нефропатия, аортит, псевдотумор легких, орбитальный псевдотумор.

Цит.: Э.К. Петросян, П.В. Шумилов. IgG₄-ассоциированная болезнь – малоизвестное состояние в педиатрии. *Педиатрия*. 2016; 95 (5): 99–109.

E.K. Petrosyan, P.V. Shumilov

IgG₄-ASSOCIATED DISEASE – A LITTLE KNOWN STATE IN PEDIATRICS

Hospital Pediatrics Department № 1, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

IgG₄-related disease (IgG₄-RD) is a systemic fibrotic-inflammatory disease with unclear pathophysiological mechanism that involves various organs. If untreated, the disease can lead to fibrosis and irreversible organ damage. IgG₄-RD was described mainly in adults, therefore it is usually unknown among pediatricians. This review is intended to increase the pediatrician's awareness about this disease, its clinical polymorphism for timely diagnosis and prevention of irreversible processes.

Keywords: IgG₄-related disease, autoimmune pancreatitis, autoimmune cholangitis, Riedel's thyroiditis, Hashimoto's thyroiditis, dacryoadenitis, sialadenitis, tubulo-interstitial nephritis, membranous nephropathy, aortitis, pulmonary pseudotumor, orbital pseudotumor.

Quote: E.K. Petrosyan, P.V. Shumilov. IgG₄-associated disease – a little known state in pediatrics. *Pediatrics*. 2016; 95 (5): 99–109.

IgG₄-ассоциированная болезнь (IgG₄-АБ) является системным фиброзно-воспалительным заболеванием, поражающим различные органы [1]. Заболевание характеризуется опухолеподобной инфильтрацией IgG₄-позитивными

плазматическими клетками в тканях, с развитием в них фиброзных изменений и часто повышенным уровнем сывороточного IgG₄ [1]. Патофизиологический механизм IgG₄-АБ до сих пор неясен, но при отсутствии лечения болезнь

Контактная информация:

Петросян Эдита Константиновна – д.м.н., проф. каф. госпитальной педиатрии № 1 ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (903) 227-05-84, E-mail: ed3565@yandex.ru
Статья поступила 1.03.16, принята к печати 30.06.16.

Contact Information:

Petrosyan Edyta Konstantinovna – MD., prof. of Hospital Pediatrics Department № 1, Pirogov Russian National Research Medical University
Address: Russia, 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1
Tel.: (903) 227-05-84, E-mail: ed3565@yandex.ru
Received on Mar. 1, 2016, submitted for publication on Jun. 30, 2016.

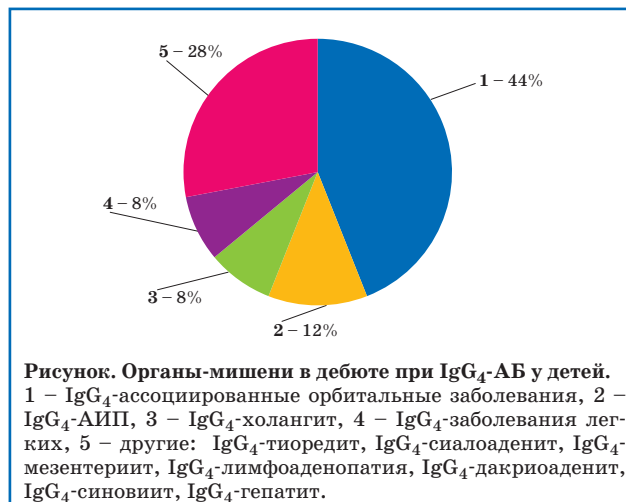
может привести к необратимым изменениям в органах вследствие развития фиброза. Еще до 2003 г. IgG₄-АБ рассматривалась как монозаболевание, проявляющееся аутоиммунным панкреатитом (АИП) [2]. АИП характеризовался повышенной концентрацией в сыворотке IgG₄ и инфильтрацией IgG₄-положительных плазматических клеток поджелудочной железы (ПЖ) в сочетании с поражением других органов, что позволило его выделить в отдельную нозологическую единицу как АИП 1-го типа [2].

В настоящее время IgG₄-АБ как клиническая форма описана при поражении многих систем и органов: желчевыводящих путей, слюнных желез, периорбитальных тканей, почек, легких, лимфатических узлов, мозговых оболочек, аорты, молочной железы, простаты, щитовидной железы, перикарда и кожи [1, 3–6]. При этом гистопатологические изменения заболеваний характеризуются поразительным сходством, независимо от их локализации, что позволило многие заболевания, которые ранее рассматривались как отдельные нозологические формы, включить в спектр IgG₄-АБ [4–6] (табл. 1).

Для обозначения данного синдрома до недавнего времени использовались такие определения, как «IgG₄-связанное системное склерозирующее заболевание», «IgG₄-связанное аутоиммунное заболевание», «IgG₄-позитивный мультиорганый лимфопролиферативный синдром», однако на заседании Японского комитета по изучению IgG₄ было разработано окончательное название – «IgG₄-связанное системное заболевание» (IgG₄-related systemic disease – IgG₄-RSD) [7].

В 2012 г. на Международном симпозиуме по IgG₄-АБ была предложена номенклатура поражений отдельных органов (табл. 2), в которой словосочетание «IgG₄-ассоциированный» используется в качестве модификатора, за исключением поражения ПЖ, поскольку термин АИП 1-го типа уже закрепился в научной литературе [5].

Эпидемиология. IgG₄-АБ чаще всего наблюдаются у людей среднего возраста и пожилых



мужчин. Однако отмечаются половые различия в зависимости от формы заболевания. Если АИП, забрюшинный фиброз и IgG₄-ассоциированный тубулоинтерстициальный нефрит встречаются чаще у мужчин, то офтальмологические поражения и сиалоаденит в равной степени наблюдается в обоих полах [1, 8, 9]. Частота встречаемости в детском возрасте минимальна. В настоящее время опубликовано всего лишь 25 случаев IgG₄-АБ у детей, однако спектр заболеваний такой же разнообразный, как и у взрослых (см. рисунок) [10]. Тем не менее эпидемиология IgG₄-АБ требует дальнейшего определения, поскольку есть расхождения между клиницистами и патологоанатомами в понимании данного заболевания из-за отсутствия единой номенклатуры. Преодоление этих разногласий будет способствовать более полному пониманию эпидемиологии заболевания [11].

Этиология и патогенез. Этиология заболевания на данный момент неясна. Было выявлено несколько предрасполагающих генетических факторов. Среди них субтипы HLA DRB1*0405 и DQB1*0401 [12]. Также показана связь с некоторыми полиморфизмами генов, кодирующих CTLA4, фактор некроза опухоли α (ФНОα), FCRL3 и TLR4 [13–15]. Среди потенциальных аутоантигенов рассматриваются карбоангидра-

Таблица 1

Спектр IgG₄-ассоциированных заболеваний

- Болезнь Микулитца (дакриоаденит и сиалоаденит)
- Опухоль Кютнера (склерозирующий сиалоаденит подчелюстных желез)
- Тиреоидит Рейдела
- Эозинофильный ангиоцентрический фиброз (сочетанное поражение глазных орбит и верхних дыхательных путей)
- Мультифокальный фибросклероз (сочетанное поражение глазных орбит, щитовидной железы, забрюшинного пространства, средостения, а также других тканей и органов)
- Аутоиммунный панкреатит тип I
- Воспалительная псевдоопухоль (сочетанное поражение глазных орбит, легких, почек и других органов)
- Фиброзирующий медиастинит
- Склерозирующие мезентериит
- Забрюшинный фиброз (болезнь Ормонда)
- Аортит/периаортит/периартериит
- Воспалительные аневризмы аорты
- Кожная лимфоцитомы кожи
- Идиопатический гипертрофический пахименингит
- Идиопатический тубулоинтерстициальный нефрит
- Идиопатический гипокплементарный тубулоинтерстициальный нефрит с выраженными тубулоинтерстициальными депозитами
- Идиопатический цервикальный фиброз

Номенклатура IgG₄-ассоциированной болезни (J.H. Stone et al., 2012)

Орган, система, ткань	Предпочтительное название
Поджелудочная железа	I тип АИП (IgG ₄ -ассоциированный АИП или IgG ₄ -АП)
Глаза	IgG ₄ -ассоциированное офтальмологическое заболевание – общий термин периокулярной манифестации IgG ₄ -АБ. Выделяется множество подтипов, некоторые характеристики которых приведены ниже
Слезные железы	IgG ₄ -ассоциированный дакриoadенит
Мягкие ткани орбиты	IgG ₄ -ассоциированное воспаление орбиты (воспалительная псевдоопухоль орбиты)
Поражение мышц орбиты	IgG ₄ -ассоциированный миозит орбиты глаза
Поражение орбиты с вовлечением множества анатомических структур	IgG ₄ -ассоциированное панорбитальное воспаление (с вовлечением слезных желез, мускулатуры орбиты и другими потенциальными внутриглазными осложнениями)
Слюнные железы (околоушные и поднижнечелюстные)	IgG ₄ -ассоциированный сиалоденит или более специфично – IgG ₄ -ассоциированный паротит и IgG ₄ -АБ поднижнечелюстных желез
Пахименингит (воспаление твердой мозговой оболочки)	IgG ₄ -ассоциированный пахименингит
Гипофиз	IgG ₄ -ассоциированный гипофизит
Тиреоидит	IgG ₄ -ассоциированная тиреоидная болезнь (тиреоидит Риделя и фиброзный вариант тиреоидита Хашимото)
Аорта (периаортит)	IgG ₄ -ассоциированный аортит
Артерии	IgG ₄ -ассоциированный периартериит
Средостение	IgG ₄ -ассоциированный медиастинит
Забрюшинное пространство	IgG ₄ -ассоциированный ретроперитонеальный фиброз
Брыжейка	IgG ₄ -ассоциированный мезентериит
Кожа	IgG ₄ -АБ кожи
Лимфатические узлы	IgG ₄ -ассоциированная лимфоаденопатия
Билиарный тракт	IgG ₄ -ассоциированный склерозирующий холангит
Желчный пузырь	IgG ₄ -ассоциированный холецистит
Печень	IgG ₄ -ассоциированная гепатопатия (зоны поражения паренхимы без вовлечения протоков)
Легкие	IgG ₄ -ассоциированная легочная болезнь
Плевра	IgG ₄ -ассоциированный плеврит
Перикард	IgG ₄ -ассоциированный перикардит
Почки	IgG ₄ -АБ почек
	Поражение почечной паренхимы протекает в двух формах – IgG ₄ -ассоциированный тубулоинтерстициальный нефрит и вторичный мембранозный гломерулонефрит
Поражение лоханки почек	IgG ₄ -ассоциированный пиелит
Молочные железы	IgG ₄ -ассоциированный мастит
Предстательная железа	IgG ₄ -ассоциированный простатит

за II, лактоферрин, плазминогенсвязывающий белок, трипсиноген, панкреатический секреторный ингибитор трипсиногена [16–19]. Однако эти данные относятся в основном к АИП. В 2010 г. М. Yamamoto и соавт. [20] провели исследование в группе больных с IgG₄-связанными заболеваниями (АИП, сиалоденит, тубулоинтерстициальный нефрит). Из сыворотки были выделены иммунные комплексы и разделены на антитело и антиген. В результате спектрального анализа был выявлен общий белок с молекулярной массой 13,1 кДа у всех больных; в контрольной группе он отсутствовал. Интересен тот факт, что ни одно из выявленных антител не относилось к IgG₄. Пока не известно, участвует ли эта молекула непосредственно в патогенезе заболеваний или является маркером процесса.

IgG₄ является уникальным антителом по своей структуре и функции [21]. Эта молекула составляет менее 5% от общего числа IgG в сыворотке у здоровых лиц и является наименее

распространенным подклассом IgG. В отличие от субклассов IgG₁, IgG₂, IgG₃, концентрация которых у здоровых людей может меняться в более чем 100 раз, концентрация IgG₄ сохраняется в определенной константе [21, 22]. IgG₄ имеет интересные биологические особенности. По своим биологическим свойствам IgG₄ является в своем роде уникальным иммуноглобулином, обладая способностью обмениваться своей половиной частью [23]. Субкласс IgG₄ характеризуется нестабильной связью в шарнирной области между тяжелыми цепями, осуществляемой двумя дисульфидными «мостиками» [24]. В результате примерно 50% молекул IgG₄ (по оценкам методов *in vitro*) состоят из тяжелых цепей, связанных слабой нековалентной силой [25]. Количество изомеров может меняться в зависимости от местных условий (например, pH) [21]. Предполагается, что длительно персистирующие антигены связываются с Fab-фрагментом иммуноглобулина. В последующем происходит

обмен между двумя иммуноглобулинами половинной частью, каждая из которых связана с определенным антигеном. Такой IgG₄ с разными антигенами ведет себя как моновалентное антитело, неспособное осуществить свою функцию [21, 23] и связывается с Fc-фрагментом других изотипов антител, формируя комплекс антитело–антитело [26, 27], которое обладает активностью ревматоидного фактора. Но в отличие от классического ревматоидного фактора, который связывается с помощью переменных доменов, это взаимодействие между IgG₄ и IgG происходит между Fc постоянным доменом [28]. Причем Fc-взаимодействие между молекулами IgG₄ является потенциально транзитным продуктом обмена Fab-фрагментами и способствует противовоспалительной функции молекулы [27]. Антитела типа IgG₄ могут защищать от биологических эффектов комплементсвязанных субклассов иммуноглобулинов и блокировать IgE-обусловленные эффекты паразитарных антигенов *in vitro* [13].

Физиологический IgG₄-ответ возникает при длительном или неоднократном воздействии антигена [21]. Синтез IgG₄, как IgE, регулируется прежде всего Т-хелперами 2-го типа (Th2) [21, 22]. Цитокины, экспрессирующиеся Th2, такие как IL4 и IL13 обуславливают синтез IgG₄ и IgE. В отличие от предыдущих, IL10, IL12 и IL21, вырабатываемые Th2-лимфоцитами и CD4+CD25+FoxP3+ Т-регуляторными клетками (Tregs), смещают баланс между IgG₄ и IgE в пользу IgG₄ [29, 30]. Этот вывод основан на исследованиях, демонстрирующих повышенную активацию Th2-клеток, продуцирующих IL10, тем самым обеспечивающих селективную индукцию IgG₄ в естественных условиях [21]. А TGFβ, синтезируемый макрофагами и Tregs, вызывает образование фиброза путем стимуляции миофибробластов.

Гистология. Гистопатологический анализ биоптатов остается краеугольным камнем в диагностике IgG₄-АБ. Выявленное повышение концентрации IgG₄ в сыворотке и в ткани является весьма существенным, но не определяющим в диагностике IgG₄-заболеваний [31]. Именно корреляция с конкретными гистопатологическими изменениями является существенной, независимо от концентрации в сыворотке IgG₄, количества IgG₄-положительных плазматических клеток в ткани или отношения IgG₄ к IgG в ткани. Для стандартизации верификации IgG₄-АБ по гистологическим данным приняты международные гистологические критерии [32], включающие три главных гистопатологических признака и дополнительные (малые) гистологические признаки. Иммуногистохимическое исследование выявляет переменную инфильтрацию IgG₄-позитивными плазматическими клетками, число которых изменяется в зависимости от вовлеченного органа от 200 при заболевании кожи до 10 при поражении почек [31].

Важной характеристикой IgG₄-АБ является присутствие миофибробластов и так называемого циркулярного (сториформного) фиброза, состоящего из коротких, извитых волокон коллагена IV типа. Необходимо заметить, что соотношение выраженности фиброза и лимфоплазматического инфильтрата сильно варьирует и зависит, очевидно, от формы и стадии заболевания. Характерна эозинофилия, причем зачастую очень выраженная, в то время как обнаружение большого числа нейтрофилов должно вызывать сомнение в диагнозе. Однако нейтрофильная инфильтрация возможна при поражении легких и эрозивных изменениях слизистых оболочек и наверно носит вторичный характер [33, 34]. Практически при всех формах IgG₄-АБ обнаруживается облитерирующий флебит, исключение составляют слезные железы. В железистых органах инфильтрат имеет тенденцию к агрегации вокруг протоков [9, 35]. Гранулемы также редко наблюдаются.

Клинические формы IgG₄-АБ

Лимфоаденопатия. Бессимптомная IgG₄-ассоциированная лимфоаденопатия наблюдается в 80% случаев у пациентов с АИП [36]. Увеличение лимфатических узлов, как правило, наблюдается вместе с другими клиническими или лабораторными проявлениями синдрома, но может быть начальным или единственным проявлением [37]. Оценка биопсии лимфатических узлов часто проблематична для интерпретации в отношении диагностики IgG₄-АБ, так как в лимфатических узлах редко можно выявить сториформный фиброз, который характерен для IgG₄-АБ, так как инфильтрацию IgG₄-положительных плазматических клеток можно найти при других заболеваниях, не связанных с IgG₄-АБ. При обследовании 114 пациентов с поражением различных органов лимфоаденопатия наблюдалась в 41% случаев [9]. Лимфатические узлы увеличиваются обычно до 2 см в диаметре, у некоторых пациентов они достигали 5 см в диаметре [37]. Как правило, вовлечено несколько групп лимфатических узлов: медиастинальные, грудные, внутрибрюшные и подмышечные являются наиболее распространенными [38]. Лимфатические узлы не уплотнены и сохраняют свою эластичность.

Пять гистологических вариантов характерны для лимфоаденопатии. Отмечается наличие IgG₄-позитивных клеток; в большинстве из них наблюдается эозинофильная инфильтрация [39–41]. Гистологическая картина схожа с таковой в других органах, за исключением того, однако редко отмечаются склероз или флебит. Гистологические формы лимфоаденопатии включают в себя:

- тип I – многоочаговое поражение, подобное болезни Кастлемана;
- тип II – фолликулярная гиперплазия;
- тип III – интерфолликулярная экспансия;

- тип IV – герминативноподобная трансформация;
- тип V – псевдоопухолевидное нодулярное воспаление.

У пациентов с лимфоаденопатией наблюдаются повышение уровня IgG₄, сывороточного IgG и IgE, поликлональная гипергаммаглобулинемия и повышение СОЭ.

Аутоиммунный панкреатит. В настоящее время выделяют два типа АИП: АИП 1-го и 2-го типа (IgG₄-неассоциированный). АИП 1-го типа впервые был описан К. Yoshida и соавт. в 1995 г. [42] как заболевание, вызывающее сужение вирсунгова протока, «сосискообразное» увеличение ПЖ, хорошо отвечающее на терапию глюкокортикоидами (ГК). Позднее была установлена ассоциация с повышением уровня сывороточного IgG₄, описана типичная гистологическая картина плазмоцитарной инфильтрации IgG₄-секретирующими клетками с развитием фибросклероза и облитерирующего флебита. До этого АИП связывали с сиалоаденитом и дакриоаденитом при болезни Шегрена, первичным склерозирующим холангитом и болезнью Ормонда, но в дальнейшем эти нозологии стали рассматривать как многоочаговое поражение в рамках IgG₄-АБ. Обнаружена ассоциация с антителами к карбоангидразе II, лактоферрину, плазминогенсвязывающему белку, трипсиногену. АИП 1-го типа часто протекает бессимптомно (до нескольких лет), манифестирует с развития механической желтухи. Лабораторно определяются повышение уровня амилазы и СОЭ, гипергаммаглобулинемия, повышение содержания IgG₄. При компьютерной томографии и эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии выявляются увеличение и отек ПЖ, парапанкреатическое воспаление, псевдотумор, сужение протоков, иногда развиваются сахарный диабет, экзокринная недостаточность. В детском возрасте течение АИП не всегда сопровождается повышением IgG₄ [43–45]. Однако гистологические критерии соответствовали HISORt. Диагностика АИП строится на выявлении типичной гистологической картины, данных методов визуализации, повышении уровня IgG₄ сыворотки, наличии экстрапанкреатических проявлений и ответе на терапию ГК [46–49].

IgG₄-ассоциированный склерозирующий холангит. Раньше IgG₄-ассоциированный склерозирующий холангит (IgG₄-АСХ) считался формой первичного склерозирующего холангита (ПСХ), несмотря на то, что существуют их четкие различия. Для IgG₄-АСХ характерны отсутствие антинейтрофильных цитоплазматических антител, повышение уровня IgG₄ сыворотки, холангиографические признаки сегментарных стриктур, стриктур дистальной трети общего желчного протока, тогда как при ПСХ встречаются лентовидные, четкообразные стриктуры. Выраженность фиброзных изменений ниже при IgG₄-АСХ, присутствует инфильтра-

ция IgG₄-экспрессирующими клетками. Также встречается частая ассоциация с другими IgG₄-связанными заболеваниями. По данным клиники Мейо, IgG₄-АСХ болеют в основном мужчины в возрасте 50–60 лет. Заболевание дебютирует механической желтухой у 77% больных, у 51% вовлекается панкреатический желчный проток, у 49% – проксимальные внепеченочные и внутрипеченочные протоки. У 92% отмечена ассоциация с АИП. Разработаны критерии HISORt для IgG₄-АСХ. По данным литературы, проявления IgG₄-АСХ очень хорошо отвечают на терапию ГК, вплоть до полного исчезновения стриктур желчных протоков [50–54].

Поражение слюнных и слезных желез при IgG₄-АБ. Связь поражения ПЖ и слюнных желез отмечена еще до описания IgG₄-АБ. Часть пациентов имеет сочетанное поражение слюнных и слезных желез с формированием склерозирующего одно- или двустороннего сиалоаденита [55]. Ранее данную патологию рассматривали как болезнь Микулича или опухоль Кютнера в рамках синдрома Шегрена [56–60]. Многие больные были описаны как больные с синдромом Шегрена, у которых наблюдался АИП. Однако в настоящее время после определения IgG₄-АБ становится понятным, что эти пациенты имели системное заболевание с сочетанным поражением ПЖ и слюнных желез. Более того, почти у 40% с АИП имеют поражение слезных желез. И, наоборот, у 17% пациентов с сиалоаденитом обнаруживают АИП [8, 36]. И нередко сиалоаденит предшествует клинике АИП, тем самым подтверждая системность IgG₄-АБ. Патологические изменения в слюнных и слезных железах аналогичны таковым в других тканях и характеризуются лимфоплазматической инфильтрацией IgG₄-позитивными клетками в сочетании облитерирующим флебитом и фиброзом [9]. Также отмечается повышенная концентрация IgG₄ и IgE в сыворотке крови. Эти гистологические и лабораторные маркеры существенно отличают IgG₄-ассоциированный сиалоаденит от синдрома Шегрена. Нередко у этих пациентов отмечается гипокомplementемия, особенно у кого в последующем отмечается поражение почек [61]. Помимо гистологических и лабораторных маркеров, позволяющих диагностировать IgG₄-ассоциированный сиалоаденит, следует выделить клинические характеристики заболевания для проведения дифференциальной диагностики между синдромом Шегрена и IgG₄-ассоциированного сиалоаденита к которым относятся [59]:

- количество больных с такими симптомами, как сухость во рту, сухость в глазах и артралгии значимо меньше среди пациентов IgG₄-АБ. Несмотря на заметное увеличение слезных и слюнных желез, эти пациенты не испытывают выраженный дискомфорт, как больные с синдромом Шегрена;
- в анамнезе пациентов с IgG₄-ассоциированным сиалоаденитом, дакриоаденитом неред-

ко отмечается аллергический ринит и бронхиальная астма;

- более высокая частота наличия АИП и интерстициального нефрита среди больных с IgG₄-ассоциированным сиалоаденитом;

- встречаемость аутоантител, в т.ч. ревматоидного фактора, антинуклеарных антител, анти-SSA и анти-SSB антител (anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A или anti-Ro и anti-Sjögren's-syndrome-related antigen B или anti-La), значимо ниже, чем при синдроме Шегрена.

IgG₄-ассоциированное поражение глаз. Поражение тканей глаза впервые было описано в рамках болезни Микулитца и существенно позже отнесено к группе IgG₄-опосредованных болезней (общее название – IgG₄-ассоциированное офтальмологическое заболевание). Нередко имеются анамнестические указания на аллергическую патологию, такую как бронхиальная астма и вазомоторный ринит. Клинические проявления включают набухание век и проптоз, при этом признаки воспаления и боль в области глазницы выражены слабо или отсутствуют вовсе. Отмечается набухание окружающих глазницу лицевых мышц, однако движения глазного яблока ограничены незначительно. Нарушения зрения чаще отсутствуют, хотя может наблюдаться диплопия. У пациентов с орбитальным IgG₄-опосредованным воспалением орбиты из сочетанной патологии чаще всего отмечается поражение поднижнечелюстных желез (29%), лимфатических узлов (14%), ПЖ (5%) и желчных протоков (5%). Описаны также соответствующие патологические изменения щитовидной железы, гипофиза, придаточных пазух носа [62–66]. Методы визуализации позволяют выявить инфильтраты в окружающих глаз тканях, в т.ч. в слезных железах, окологлазничных мышцах, подорбитальных нервах, оболочке зрительного нерва, слезном мешке и даже в пещеристом синусе [67]. Лабораторные исследования выявляют гипергаммаглобулинемию и повышение сывороточных уровней IgG₄ и IgE, хотя у отдельных пациентов, напротив, наблюдается, пониженная концентрация IgE. Повышение IgG₄ в сыворотке ассоциируется с повышением концентрации растворимых рецепторов к IL2 [64]. Гистологическая картина характеризуется лимфоплазмоцитарной инфильтрацией разной степени выраженности, иногда с образованием лимфоидных фолликулов, а также склеротическими изменениями [64, 68]. Описаны также эозинофильные инфильтраты. Типичный для других IgG₄-АБ облитерирующий флебит наблюдается редко. При иммуногистохимическом окрашивании обнаруживаются IgG₄-позитивные плазматические клетки.

Забрюшинный фиброз и схожие повреждения. Забрюшинный фиброз является одним из наиболее часто встречающихся разновидностей IgG₄-АБ. Анализ незначительного количества клинических случаев ретроперитонеального

фиброза (РПФ) позволяет сделать вывод, что ранее рассматриваемый как «идиопатический» РПФ в настоящее время трактуют как проявление IgG₄-АБ [69–73]. Заболевание характеризуется воспалительно-фибротическими изменениями мягких тканей забрюшинного пространства и прилежащих органов брюшной полости. Чаще всего процесс распространяется на ткани, прилежащие к брюшной аорте, несколько реже поражаются подвздошные артерии, мочеточники и почечные артерии, еще реже – перипанкреатическая клетчатка. РПФ обычно проявляется тупой болью в боковых отделах живота и спине, общей слабостью, лихорадкой и потерей массы тела. При сдавлении мочеточников и нижней полой вены возможно появление симптомов гидронефроза и отеков нижних конечностей. Нередко РПФ выступает случайной диагностической находкой, например, при выполнении КТ по поводу АИП. Помимо КТ, из лучевых методов диагностики наиболее часто применяется МРТ. Гистологические признаки РПФ представлены диффузным фиброзом, облитерирующим флебитом, инфильтрацией IgG₄-позитивными плазматическими клетками, эозинофилами и формированием лимфоидных фолликулов. Из 14 опубликованных случаев IgG₄-ассоциированного РПФ у 11 отмечался АИП, поражение слюнных желез – у 3, лимфоаденопатия – у 2, и по одному случаю приходилось на поражение гипофиза и периартрита [74]. Тем не менее, также были описаны случаи изолированного IgG₄-РПФ [76].

В литературе также встречаются описание клинических случаев с поражением мезентериальных лимфатических узлов, с склерозирующим медиастенитом и мультифокальным фибросклерозом ассоциированных с IgG₄-системным заболеванием [75, 76].

Аортит и периаортит. В настоящее время установлено, что IgG₄-АБ может быть одной из причин неинфекционного аортита [77]. При ретроспективном исследовании было выявлено, что ряд пациентов, перенесших резекцию аорты по поводу развития аортита и аневризмы, имели лимфоплазматическую инфильтрацию грудного, брюшного отделов аорты [78]. В детской практике случаев аортита или периаортита не описаны.

IgG₄-ассоциированное заболевание щитовидной железы. Поражение щитовидной железы протекает в виде двух клинических форм: тиреоидита Риделя и фиброзный вариант аутоиммунного тиреоидита Хашимота [79, 80].

Тиреоидит Риделя – это воспалительное заболевание щитовидной железы, характеризующееся образованием в ней фиброзной ткани, уплотнением и сдавлением окружающих органов. Длительное время заболевание протекает бессимптомно, с постепенным увеличением щитовидной железы с явлениями гипотиреоза. При выраженном увеличении могут появиться осиплость голоса, кашель, ощущение комка во рту [80].

IgG₄-ассоциированный тиреоидит Хашимото – особенностью данного варианта тиреоидита Хашимото является его более частым проявлением у мужчин молодого возраста, быстрым прогрессированием, более высокими титрами уровня антител к щитовидной железе, субклиническим гипотиреозом и диффузной гиперэхогенностью при сонографическом исследовании. При гистологическом исследовании отмечаются все гистологические и иммуногистохимические признаки, характерные для IgG₄-АБ [81].

IgG₄-ассоциированные поражения легких и плевры. Пациенты с IgG₄-АБ легких чаще всего предъявляют неспецифические жалобы на сухой кашель и одышку. Нередко болезнь манифестируют клиническими симптомами дыхательной недостаточности в сочетании с более тяжелыми симптомами поражения легких, таких как кровохарканье. При вовлечении плевры отмечается боль в груди. Функция внешнего дыхания нарушается по рестриктивному типу. Изменения в легких по данным лучевых методов напоминают интерстициальную пневмонию. На рентгенограмме грудной клетки могут быть обнаружены стойкие или мигрирующие тени, постоянные или эпизодически спонтанно редуцирующиеся, напоминающие рецидивирующую пневмонию при облитерирующем бронхолите [82–86]. При развитии плеврита отмечается утолщение висцеральных и париетальных листков. В пораженных участках наблюдается лимфоплазматическая инфильтрация с IgG₄-положительными плазматическими клетками, чередующаяся с выраженным сториформным фиброзом. Облитерирующий артериит встречается чаще при поражении легких, в сравнении с поражением других органов при IgG₄-АБ [84]. Выделяют четыре рентгенологических признака поражения легких при IgG₄-АБ [86]:

- солидные псевдоопухоли;
- бронховаскулярные изменения (образование ячеистых образований);
- интерстициальная пневмония (с образованием бронхоэктазов);
- «стертые» округлой формы тени.

IgG₄-АБ может имитировать саркоидоз. Диагноз IgG₄-ассоциированное поражение легких подтверждается повышением концентрации IgG₄ в бронхиальном секрете [87].

IgG₄-ассоциированные заболевания почек – это собирательное понятие поражения почек при IgG₄-АБ. Тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН) является наиболее частой находкой у больных с АИП и другими IgG₄-ассоциированными патологиями [88, 89]. Гистологические характеристики IgG₄-ассоциированного ТИН схожи с таковыми при АИП и включают в себя лимфоплазматическую инфильтрацию интерстиция почки и наличия фиброза. При иммуногистохимическом исследовании определяются IgG₄-положительные плазматические клетки. Также

можно обнаружить нодулярные изменения, мимикрирующие почечно-клеточный рак.

С определенной степенью допущения различают 3 типа гистологической картины:

- тип А – острый интерстициальный нефрит с минимальным фиброзом;
- тип В – интерстициальное воспаление с диффузным фиброзом;
- тип С – доминирующий фиброз с минимальным воспалением.

Второй по частоте патологией является мембранозная нефропатия (МН). Как известно, выделяют две формы МН – первичную (идиопатическую) и вторичную. Последняя может наблюдаться не только при IgG₄-АБ, но и при других системных заболеваниях, таких как системная красная волчанка, синдром Шегрена, смешанная криоглобулинемия [90, 91]. Но следует отметить, что и первичная и вторичная МН характеризуются образованием субэпителиальных депозитов, включающих IgG₄. Однако типичная для первичного мембранозного гломерулонефрита иммуногистохимическая окраска на рецептор к фосфолипазе А2 при вторичной МН дает отрицательный результат [91]. Более того, сочетание IgG₄-ассоциированного ТИН с МН является типичным для IgG₄-ассоциированной МН. Следует также отметить, что при IgG₄-АБ описаны и другие гистологические формы поражения клубочка, включая IgA-нефропатию, IgA-васкулит (васкулит Шенлейн–Геноха) и мембранопролиферативный гломерулонефрит. Описаны несколько случаев эндокапиллярного пролиферативного гломерулонефрита, в некоторых случаях отмечалось образование полулуний. Диабетический гломерулосклероз можно выявить у пациентов с АИП с панкреатической эндокринной недостаточностью. Три случая минимальных изменений были обнаружены среди 116 случаев IgG₄-ассоциированных заболеваний почек [92].

Первым проявлением IgG₄-ассоциированного нефрита нередко выступает острая или хроническая прогрессирующая почечная недостаточность. У некоторых пациентов поводом для обследования служит протеинурия, иногда со всеми признаками нефротического синдрома.

IgG₄-ассоциированный интерстициальный нефрит может дебютировать клинической картиной пиелонефрита [93]. В подавляющем большинстве случаев (>80%) выявляются те или иные IgG₄-опосредованные органические поражения. Лабораторные изменения представлены повышением общего уровня γ -глобулинов, IgG или IgG₄. Приблизительно в 1/3 случаев отмечается эозинофилия в периферической крови. Более чем у половины больных выявляется гипокомплементемия с преимущественным снижением С3 и/или С4. Наличие гипокомплементемии при IgG₄-ассоциированных заболеваниях почек не совсем понятно, так как IgG₄ не активирует систему комплемента. Вполне возможно,

что другие субклассы IgG, например, IgG₁ или IgG₃, ответственны за активацию системы комплемента. Также возможно появление аутоантител (к компонентам ядра, к миелопероксидазе), обычно транзиторное и в невысоких титрах. В анализе мочи обращает на себя внимание протеинурия, иногда в сочетании с гематурией [93].

Лучевые методы диагностики выявляют двустороннее увеличение почек, множественные очаговые или опухолеподобные изменения. При одностороннем поражении надежное исключение опухоли нередко возможно только после выполнения нефрэктомии.

Диагноз IgG₄-АБ основывается на клинических, лабораторных данных и данных биопсии, демонстрирующих характерные гистопатологические изменения и иммуногистохимические признаки [95]:

- клиническая картина локального или множественного поражения, характеризующегося опухолеподобной воспалительной очаговой или диффузной инфильтрацией;
- повышение концентрации IgG₄ в сыворотке крови (выше 135 мг/дл);
- гистологическая картина со следующими признаками:
 - лимфоплазмоцитарная инфильтрация и фиброз;
 - инфильтрация IgG₄-позитивными клетками в пораженном органе;
 - более 10 клеток в ПЗБУ;
 - соотношение IgG₄/IgG-позитивных плазмочитов более 40%.

Диагноз IgG₄-АБ считают убедительно доказанным при наличии всех 3 критериев; наличие 1 из 3 критериев позволяет говорить о «вероятной IgG₄-АБ», 1 и 2 – о «возможной IgG₄-АБ».

Лечение складывается из двух этапов: индукция и поддержание ремиссии, с целью предотвращения прогрессирования фиброза и разрушения пораженного органа.

Международная группа экспертов разработала рекомендации по лечению IgG₄-АБ [95]. Они пришли к выводу, что во всех случаях, как бессимптомной, так и активной формы IgG₄-АБ необходимо проведения лечения.

В активную стадию IgG₄-АБ препаратом выбора являются ГК в дозе 0,5–1 мг/кг/сут в

течение 2–4 недель с последующим снижением дозы в течение от 3 до 6 месяцев. В детской практике ГК используются в дозе 1–2 мг/кг/сут с той же длительностью как у взрослых. При снижении дозы преднизолона часто отмечаются рецидивы заболевания, что определяет включение стероидсберегающих препаратов, таких как ритуксимаб, азатиоприн, метотрексат и циклофосфамид [95, 96]. В работе M.N. Carruthers и соавт. была продемонстрирована эффективность ритуксимаба в лечении IgG₄-АБ. Среди 30 пациентов, получавших ритуксимаб (26 получали только ритуксимаб, 4 – в сочетании с ГК) у 97% больных наблюдалась положительная динамика [97]. Таким образом, ритуксимаб может использоваться при резистентных или рецидивирующих формах IgG₄-АБ. Эффективность других препаратов еще предстоит выяснить. ГК способны привести к быстрому и часто значительному улучшению клинических и рентгенологических признаков. Однако в тех случаях, где фиброзные изменения привели к необратимым повреждениям, реакция на ГК и другие иммуносупрессанты может быть низкой или даже отсутствовать. Эффективность лечения определяют по концентрации сывороточного IgG₄, уровню эозинофилии и данным визуализационных методов исследования.

Заключение

Таким образом, IgG₄-АБ является сравнительно новым заболеванием и практически неизвестным в педиатрии. Однако незначительное количество описанных в педиатрии клинических случаев данного заболевания демонстрирует, что возраст пациентов с IgG₄-АБ значительно ниже, чем представляемый в литературе. Раннее выявление и лечение имеют важное значение для предотвращения серьезного и необратимого повреждения органов. Преднизолон является первым препаратом выбора для этого заболевания, но нередко требуется другая иммуносупрессивная терапия. В настоящее время необходимо проведения эпидемиологических исследований среди детей для определения диагностических и лечебных критериев данного заболевания у детей.

Конфликт интересов: авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG₄-related disease. *Lancet*. 2015; 385: 1460–1471.
2. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Egawa N, Nakajima H. A new clinicopathological entity of IgG₄-related autoimmune disease. *J. Gastroenterol*. 2003; 38: 982–984.
3. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG₄-related disease. *N. Engl. J. Med*. 2012; 366: 539.
4. Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG₄-related systemic disease. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2011; 23: 57–61.
5. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, Azumi A, Bloch DB, Brugge WR, Carruthers MN, Cheuk W, Cornell L, Castillo CF, Ferry JA, Forcione D, Klöppel G, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Masaki Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani D, Sato Y, Smyrk T, Stone JR, Takahira M, Umehara H, Webster G, Yamamoto M, Yi E, Yoshino T, Zamboni G, Zen Y, Chari S. Recommendations for the nomenclature of IgG₄-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012; 64: 3061–3067.
6. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D. Research Program for Intractable Disease by Ministry

- of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G₄ team. A novel clinical entity, IgG₄-related disease (IgG₄RD): general concept and details. *Mod. Rheumatol.* 2012; 22: 1–14.
7. Umemura T, Zen Y, Hamano H. Immunoglobulin G₄-hepatopathy: association of immunoglobulin G₄-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology.* 2007; 46: 463–471.
 8. Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y, Imai K, Saeki T, Azumi A, Nakada S, Sugiyama E, Matsui S, Origuchi T, Nishiyama S, Nishimori I, Nojima T, Yamada K, Kawano M, Zen Y, Kaneko M, Miyazaki K, Tsubota K, Eguchi K, Tomoda K, Sawaki T, Kawanami T, Tanaka M, Fukushima T, Sugai S, Umehara H. Proposal for a new clinical entity, IgG₄-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG₄-related disorders. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 1310–1315.
 9. Zen Y, Nakanuma Y. IgG₄-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010; 34: 1812–1819.
 10. Karim F, Loeffen J, Bramer W, Westenberg L, Verdijk R, van Hagen M, van Laar J. IgG₄-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 2016; 14: 18–27.
 11. Moutsopoulos HM, Fragoulis GE, Stone JH, Schur PH, Romain PL. Overview of IgG₄-related disease. www.uptodate.com/contents/overview-of-igg4-related.
 12. Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, Nakayama K, Tokutake Y, Katsuyama Y, Saito S, Hasebe O, Kiyosawa K. HLA DRB1*0405-DQB1*0401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology.* 2002; 122: 1264–1269.
 13. Scalapino KJ, Daikh DI. CTLA-4: a key regulatory point in the control of autoimmune disease. *Immunol. Rev.* 2008; 223: 143–155.
 14. Chang MC, Chang YT, Tien YW, Liang PC, Jan IS, Wei SC, Wong JM. T-cell regulatory gene CTLA-4 polymorphism/haplotype association with autoimmune pancreatitis. *Clin. Chem.* 2007; 53: 1700–1705.
 15. Umemura T, Ota M, Hamano H, Katsuyama Y, Muraki T, Arakura N, Kawa S, Kiyosawa K. Association of autoimmune pancreatitis with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms in Japanese patients. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 588–594.
 16. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M, Matsushima Y, Katamura K, Ohmori K, Chiba T. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology.* 2000; 118: 573–581.
 17. Aparisi L, Farre A, Gomez-Cambronero L, Martinez J, De Las Heras G, Cortes J, Navarro S, Mora J, Lopez-Hoyos M, Sabater L, Ferrandez A, Bautista D, Perez-Mateo M, Mery S, Sastre J. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG₄ levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2005; 54: 703–709.
 18. Asada M, Nishio A, Uchida K, Kido M, Ueno S, Uza N, Kiriya K, Inoue S, Kitamura H, Ohashi S, Tamaki H, Fukui T, Matsuura M, Kawasaki K, Nishi T, Watanabe N, Nakase H, Chiba T, Okazaki K. Identification of a novel autoantibody against pancreatic secretory trypsin inhibitor in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2006; 33: 20–26.
 19. Löhr JM, Faissner R, Koczan D, Bewerunge P, Bassi C, Brors B, Eils R, Frulloni L, Funk A, Halangk W, Jesenofsky R, Kaderali L, Kleeff J, Krüger B, Lerch MM, Lösel R, Magnani M, Neumaier M, Nittka S, Sahin-Tóth M, Sängler J, Serafini S, Schnölzer M, Thierse HJ, Wandschneider S, Zamboni G, Klöppel G. Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 2060–2071.
 20. Yamamoto M, Naishiro Y, Suzuki C, Kokai Y, Suzuki R, Honda S, Abe T, Takahashi H, Shinomura Y. Proteomics analysis in 28 patients with systemic IgG₄-related plasmacytic syndrome. *Rheumatol. Int.* 2010; 30: 565–568.
 21. Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, Taylor FR. What is IgG₄? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23: 119–124.
 22. Aucouturier P, Danon F, Daveau M, Guillou B, Sabbah A, Besson J, Preud'homme JL. Measurement of serum IgG₄ levels by a competitive immunoenzymatic assay with monoclonal antibodies. *J. Immunol. Methods.* 1984; 74: 151–162.
 23. van der Neut Kolfschoten M, Schuurman J, Losen M, Bleeker WK, Martínez-Martínez P, Vermeulen E, den Bleker TH, Wiegman L, Vink T, Aarden LA, De Baets MH, van de Winkel JG, Aalberse RC, Parren PW. Anti-inflammatory activity of human IgG₄ antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science.* 2007; 317: 1554–1557.
 24. Schuurman J, Perdok GJ, Gorter AD, Aalberse RC. The interheavy chain disulfide bonds of IgG₄ are in equilibrium with intrachain disulfide bonds. *Mol. Immunol.* 2001; 38: 1–8.
 25. Aalberse RC, Schuurman J. IgG₄ breaking the rules. *Immunology.* 2002; 105: 9–19.
 26. Rispens T, Ooijevaar-de Heer P, Bende O, Aalberse RC. Mechanism of immunoglobulin G₄ Fab-arm exchange. *J. Am. Chem. Soc.* 2011; 133: 10302–11311.
 27. Rispens T, Ooijevaar-De Heer P, Vermeulen E, Schuurman J, van der Neut Kolfschoten M, Aalberse RC. Human IgG₄ binds to IgG₁ and conformationally altered IgG₁ via Fc-Fc interactions. *J. Immunol.* 2009; 182: 4275–4281.
 28. Kawa S, Kitahara K, Hamano H, Ozaki Y, Arakura N, Yoshizawa K, Umemura T, Ota M, Mizoguchi S, Shimozuru Y, Bahram S. A novel immunoglobulin-immunoglobulin interaction in autoimmunity. *PLoS One.* 2008; 3: 1637.
 29. Wood N, Bourque K, Donaldson DD, Collins M, Vercelli D, Goldman SJ, Kasaian MT. IL21 effects on human IGE production in response to IL4 or IL13. *Cell Immunol.* 2004; 231: 133–145.
 30. de Boer BA, Kruize YC, Rotmans PJ, Yazdanbakhsh M. Interleukin 12 suppresses immunoglobulin E production but enhances immunoglobulin G₄ production by human peripheral blood mononuclear cells. *Infect. Immun.* 1997; 65: 1122–1125.
 31. Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A. Numerous IgG₄-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG₄-related systemic disorders. *J. Clin. Pathol.* 2011; 64: 237–243.
 32. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del Castillo C, Forcione DG, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasahira S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG₄-related disease. *Mod. Pathol.* 2012; 25: 1181–1192.
 33. Zen Y, Inoue D, Kitao A, Onodera M, Abo H, Miyayama S, Gabata T, Matsui O, Nakanuma Y. IgG₄-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009; 33: 1886–1893.
 34. Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J. Gastroenterol.* 2010; 45: 355–369.
 35. Deshpande V, Gupta R, Sainani N, Sahani DV, Virk R, Ferrone C, Khosroshahi A, Stone JH, Lauwers GY. Subclassification of autoimmune pancreatitis: a histologic classification with clinical significance. *Am. J. Surg. Pathol.* 2011; 35: 26–35.
 36. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 2006; 41: 1197–1205.
 37. Cheuk W, Yuen HK, Chu SY, Chiu EK, Lam LK, Chan JK. Lymphadenopathy of IgG₄-related sclerosing disease. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008; 32: 671–681.
 38. Saegusa H, Momose M, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Takayama M, Kiyosawa K, Kadota M. Hilar and pancreatic gallium-67 accumulation is characteristic feature of autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2003; 27: 20–25.
 39. Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Mizobuchi K, Tanaka T, Inoue D, Shiomi H, Iwao H, Yoshino T. Multicentric Castleman's disease with abundant IgG₄-positive cells: a clinical and pathological analysis of six cases. *J. Clin. Pathol.* 2010; 63: 1084–1089.
 40. Sato Y, Inoue D, Asano N, Takata K, Asaoku H, Maeda Y, Morito T, Okumura H, Ishizawa S, Matsui S, Miyazono T, Takeuchi T, Kuroda N, Orita Y, Takagawa K, Kojima M, Yoshino T. Association between IgG₄-related disease and progressively transformed germinal centers of lymph nodes. *Mod. Pathol.* 2012; 25: 956–967.
 41. Cheuk W, Chan JK. IgG₄-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv. Anat. Pathol.* 2010; 17: 303–332.
 42. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoim-

mune abnormality: proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1995; 40: 1561–1568.

43. Pace A, Topalidis T, Blaker M, Guthoff A, de Weerth A, Lohse AW. Autoimmune pancreatitis with normal IgG₄-levels: 4 case reports and review of the literature. *Z. Gastroenterol.* 2007; 45: 1245–1251.

44. Refaat R, Harth M, Proschek P, Lindemayr S, Vogl TJ. Autoimmune pancreatitis in an 11 year-old boy. *Pediatr. Radiol.* 2009; 39: 389–392.

45. Bartholomew SV, Zigman A, Sheppard B. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis presenting as a pancreatic head mass in a child: case report and management recommendations. *J. Pediatr. Surg.* 2006; 41: 23–25.

46. Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, Leins A, Longnecker D, Klöppel G. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virch. Arch.* 2004; 445: 552–563.

47. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG₄-related sclerosing disease. *J. Gastroenterol.* 2006; 41: 613–625.

48. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, Okumura F, Nishikawa T, Kobayashi K, Ichiya T, Takatori H, Yamakita K, Kubota K, Hamano H, Okamura K, Hirano K, Ito T, Ko SB, Omata M. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2009; 58: 1504–1507.

49. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M. Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis. I: Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 2010; 45: 249–265.

50. LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J, MacCarty RL. Current concepts. Primary sclerosing cholangitis. *N. Engl. J. Med.* 1984; 310: 899–903.

51. Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, Urbanski SJ, Lee SS. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population based analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 1042–1049.

52. Miloh T, Arnon R, Shneider B, Suchy F, Kerker N. A retrospective single-center review of primary sclerosing cholangitis in children. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 239–245.

53. Nishino T, Oyama H, Hashimoto E, et al. Clinicopathological differences between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. *J. Gastroenterol.* 2007; 42: 550–559.

54. Björnsson E, Chari S, Silveira M, Gossard A, Takahashi N, Smyrk T, Lindor K. Primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G₄: clinical characteristics and response to therapy. *Am. J. Ther.* 2011; 18: 198–205.

55. Geyer JT, Deshpande V. IgG₄-associated sialadenitis. *Curr. Opin. Rheumatol* 2011; 23: 95.

56. Yamamoto M, Takahashi H, Sugai S, Imai K. Clinical and pathological characteristics of Mikulicz's disease (IgG₄-related plasmacytic exocrinopathy). *Autoimmun. Rev.* 2005; 4: 195–199.

57. Geyer JT, Ferry JA, Harris NL, Stone JH, Zukerberg LR, Lauwers GY, Pilch BZ, Deshpande V. Chronic sclerosing sialadenitis (Küttner tumor) is an IgG₄-associated disease. *Am. J. Surg. Pathol.* 2010; 34: 202–210.

58. Melo JC, Kitsko D, Reyes-Múgica M. Pediatric chronic sclerosing sialadenitis: Küttner tumor. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2012; 15: 165–169.

59. Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG₄-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. *J. Rheumatol.* 2010; 37: 1380.

60. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, Stone JH. IgG₄-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 2466–2477.

61. Notz G, Intili A, Bilyk JR. IgG₄-related dacryoadenitis in a 13-year-old girl. *Ophthalmic Plastic Reconstr. Surg.* 2014; 30: 161–163.

62. Jariwala MP, Agarwal M, Mulay K, Sawhney S. IgG₄-Related Orbital Inflammation Presenting as Unilateral Pseudotumor. *Indian J. Pediatr.* 2014; 81: 1108–1110.

63. Mittal R, Ganguly A, Rath S, Das B, Mishra A. IgG₄-related orbital inflammation presenting as bilateral proptosis in a child. *Eye.* 2014; 28: 1264–1266.

64. Sato Y, Ohshima K, Ichimura K, Sato M, Yamadori I, Tanaka T, Takata K, Morito T, Kondo E, Yoshino T. Ocular

adnexal IgG₄-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol. Int.* 2008; 58: 465–470.

65. Griepentrog GJ, Vickers RW, Karesh JW, Azari AA, Albert DM, Bukat CN. A clinicopathologic case study of two patients with pediatric orbital IgG₄-related disease. *Orbit.* 2013; 32: 389–391.

66. Andrew NH, Sladden N, Kearney DJ, Selva D. An analysis of IgG₄-related disease (IgG₄-RD) among idiopathic orbital inflammations and benign lymphoid hyperplasias using two consensus-based diagnostic criteria for IgG₄-RD. *Br. J. Ophthalmol.* 2015; 99: 376.

67. Wallace ZS, Khosroshahi A, Jakobiec FA, Deshpande V, Hatton MP, Ritter J, Ferry JA, Stone JH. IgG₄-related systemic disease as a cause of «idiopathic» orbital inflammation, including orbital myositis, and trigeminal nerve involvement. *Surv. Ophthalmol.* 2012; 57: 26–33.

68. Kubota T, Moritani S. Orbital IgG₄-related disease: clinical features and diagnosis. *Rheumatology.* 2012; 2012: 412–416.

69. Miller OF, Smith LJ, Ferrara EX, McAleer IM, Kaplan GW. Presentation of idiopathic retroperitoneal fibrosis in the pediatric population. *J. Pediatr. Surg.* 2003; 38: 1685–1688.

70. Egnatios J, Chao C, Naheedy J. An idiopathic case of pediatric retroperitoneal fibrosis with extensive magnetic resonance imaging and follow-up. *Pediatr. Radiol.* 2014; 44: 1323–1327.

71. Stone JR. Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG₄-related systemic disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23: 88–95.

72. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, et al. Rethinking Ormond's disease: «idiopathic» retroperitoneal fibrosis in the era of IgG₄-related disease. *Medicine (Baltimore).* 2013; 92: 82–87.

73. Zen Y, Sawazaki A, Miyayama S, Notsumata K, Tanaka N, Nakanuma Y. A case of retroperitoneal and mediastinal fibrosis exhibiting elevated levels of IgG₄ in the absence of sclerosing pancreatitis (autoimmune pancreatitis). *Hum. Pathol.* 2006; 37: 239–243.

74. Chen TS, Montgomery EA. Are tumefactive lesions classified as sclerosing mesenteritis a subset of IgG₄-related sclerosing disorders? *J. Clin. Pathol.* 2008; 61: 1093–1099.

75. Taniguchi T, Kobayashi H, Fukui S, Ogura K, Saiga T, Okamoto M. A case of multifocal fibrosclerosis involving posterior mediastinal fibrosis, retroperitoneal fibrosis, and a left seminal vesicle with elevated serum IgG₄. *Hum. Pathol.* 2006; 37: 1237–1239.

76. Hamed G, Tsushima K, Yasuo M, Kubo K, Yamazaki S, Kawa S, Hamano H, Yamamoto H. Inflammatory lesions of the lung, submandibular gland, bile duct and prostate in a patient with IgG₄-associated multifocal systemic fibrosclerosis. *Respirology.* 2007; 12: 455–457.

77. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Stone JR. IgG₄-related systemic disease accounts for a significant proportion of thoracic lymphoplasmacytic aortitis cases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62: 316–321.

78. Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, Konishi K, Sasaki H, Endo M, Matsumoto Y, Kawakami K, Kasashima F, Moriya M, Kimura K, Ohtake H, Nakanuma Y. Inflammatory abdominal aortic aneurysm: close relationship to IgG₄-related periaortitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2008; 32: 197–204.

79. Li Y, Nishihara E, Kakudo K. Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2011; 23: 102–106.

80. Zakeri H, Kashi Z. Variable clinical presentations of Riedel's thyroiditis: Report of two cases. *Case Rep. Med.* 2011; 2011: 1–3.

81. Li Y, Zhou G, Ozaki T, Nishihara E, Matsuzuka F, Bai Y, Liu Z, Taniguchi E, Miyauchi A, Kakudo K. Distinct histopathological features of Hashimoto's thyroiditis with respect to IgG₄-related disease. *Mod. Pathol.* 2012; 25 (8): 1086–1097.

82. Taniguchi T, Ko M, Seko S, et al. Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2004; 53: 770–774.

83. Zen Y, Kitagawa S, Minato H, Kurumaya H, Katayanagi K, Masuda S, Niwa H, Fujimura M, Nakanuma Y. IgG₄-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Hum. Pathol.* 2005; 36: 710–717.

84. Shrestha B, Sekiguchi H, Colby TV, Graziano P, Aubry MC, Smyrk TC, Feldman AL, Cornell LD, Ryu JH, Chari ST, Dueck AC, Yi ES. 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: 1450–1462.

85. Pifferi M, Di Cicco M, Bush A, Caramella D, Chilosi M, Boner AL. Uncommon pulmonary presentation of IgG₄-related disease in a 15-year-old boy. *Chest*. 2013; 144: 669–671.
86. Inoue D, Zen Y, Abo H, Gabata T, Demachi H, Kobayashi T, Yoshikawa J, Miyayama S, Yasui M, Nakanuma Y, Matsui O. Immunoglobulin G₄-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology*. 2009; 251: 260–265.
87. Tsushima K, Yokoyama T, Kawa S, Hamano H, Tanabe T, Koizumi T, Honda T, Kawakami S, Kubo K. Elevated IgG₄ levels in patients demonstrating sarcoidosis-like radiologic findings. *Medicine (Baltimore)*. 2011; 90: 194–200.
88. Murashima M, Tomaszewski J, Glickman JD. Chronic tubulointerstitial nephritis presenting as multiple renal nodules and pancreatic insufficiency. *Am. J. Kidney Dis*. 2007; 49: 7.
89. Watson SJ, Jenkins DA, Bellamy CO. Nephropathy in IgG₄-related systemic disease. *Am. J. Surg. Pathol*. 2006; 30: 1472–1476.
90. Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG₄-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int*. 2010; 78: 1016–1021.
91. Alexander MP, Larsen CP, Gibson IW, et al. Membranous glomerulonephritis is a manifestation of IgG₄-related disease. *Kidney Int*. 2013; 83: 455–461.
92. Stone JH. IgG₄: a tantalizing link between causes of membranous glomerulonephritis and systemic disease. *Kidney Int*. 2013; 83: 348–351.
93. Cornell LD. IgG₄-related kidney disease. *Semin. Diagn. Pathol*. 2012; 29: 245–250.
94. Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Mechanisms and assessment of IgG₄-related disease: lessons for the rheumatologists. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2014; 10: 148–159.
95. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH. Second International Symposium on IgG₄-Related Disease International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG₄-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67: 1688–1699.
96. Mannion M, Cron RQ. Successful treatment of pediatric IgG₄-related systemic disease with mycophenolate mofetil: Case report and a review of the pediatric autoimmune pancreatitis literature. *Pediatr. Rheumatol*. 2011; 9: 1–5.
97. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, et al. Rituximab for IgG₄-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann. Rheum. Dis*. 2015; 74: 1171–1177.

РЕФЕРАТЫ

ПРЕДИКТОРЫ УСТОЙЧИВОСТИ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ СРЕДИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Задача исследования – определить, у каких детей с инфекцией мочевых путей, вероятно, имеются патогены, устойчивые к противомикробным препаратам узкого спектра. В рандомизированное исследование детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом или инфекциями мочевыводящих путей были включены дети в возрасте от 2 до 71 месяца ($n=769$). Для проверки связей между демографическими и клиническими характеристиками и устойчивостью к противомикробным препаратам узкого спектра использовались модели логистической регрессии. Среди пациентов 91% составили девочки, у 76% был обнаружен пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Риск устойчивости к антибиотикам узкого спектра у необрезанных мальчиков составил примерно в 3 раза больше, чем у девочек (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,4–6,7); у детей с нарушением функций мочевого пузыря риск был 2 раза выше, чем у детей с нормальным функционированием (ОШ 2,2; 95% ДИ 1,2–4,1). Дети, получившие один курс антибиотиков за последние

6 месяцев также имели более высокие шансы на появление резистентных микроорганизмов (ОШ 1,6; 95% ДИ 1,1–2,3). Дети латиноамериканского происхождения также имели более высокие шансы на появление патогенных микроорганизмов, устойчивых к некоторым противомикробным препаратам узкого спектра. Исследование позволяет сделать вывод, что необрезанные мальчики, дети латиноамериканского происхождения, дети с нарушением функций мочевого пузыря и дети, получившие курс антибиотиков в течение последних 6 месяцев, с большей вероятностью подвержены развитию инфекций мочевыводящих путей, вызванных патогенными микроорганизмами, устойчивыми к одному или более противомикробным препаратам узкого спектра.

Nader Shaikh, Alejandro Hoberman, Ron Keren, Anastasia Ivanova, Nathan Gotman, Russell W. Chesney, Myra A. Carpenter, Marva Moxey-Mims, Ellen R. Wald. *The Journal of Pediatrics*. 2016; 171: 116–121.