

УДК 616-002.17-031.14-06:616.153.962.4-008.61]-091.8
ИММУНОГЛОБУЛИН G4–АССОЦИИРОВАННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ
(обзор литературы)

Химион Л. В., доктор медицинских наук, доцент
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика
(Киев, Украина)

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

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

Резюме. У статті наведено огляд сучасних наукових даних щодо IgG4-асоційованого захворювання і спектру пов'язаних із ним станів.

Ключові слова. IgG4-асоційоване захворювання, псевдопухлина, аутоімунний панкреатит, мультифокальний фіброз.

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

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

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

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

В таблице 1 представлены заболевания/синдромы, которые согласно современным данным относятся к спектру IgG4-C3.

Следует отметить, что у одного больного может наблюдаться различный спектр и комбинация представленных в таблице 1 заболеваний. По данным Института ревматологии РАМН, среди обследованных пациентов с IgG4-C3 чаще всего выявляется мультифокальный фиброз (33%), псевдоопухоль орбиты (32%), ретроперитонеальный фиброз (13%) и болезнь Микулича (10%).

СПЕКТР СОСТОЯНИЙ, ОТНОСЯЩИХСЯ К IGG4-C3

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

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

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

IgG4 – подкласс IgG, с минимальной из всех известных четырех подклассов данного иммуноглобулина концентрацией в сыворотке крови (в среднем 0,35-0,51 мг/мл). У здоровых людей содержание IgG4 в сыворотке подвержено значительным колебаниям, чаще всего в пределах 10 мкг/мл – 1,4 мг/мл; уровень 2 мг/мл и выше встречается в редких случаях; содержание этого иммуноглобулина в целом выше у мужчин и лиц старшего возраста. IgG4 не активирует комплемент, имеет сниженные эффекторные свойства по сравнению с другими подклассами IgG. Синтез IgG4 частично стимулируется Th2-зависимыми цитокинами. Известно, что этот подкласс иммуноглобулинов, наряду с IgE, играет значительную роль в патогенезе атопических процессов (бронхиальная астма, атопическая

экзема, буллезные дерматиты). Однозначно роль IgG4 в развитии системного фибросклероза остается на сегодняшний день четко неустановленной.

Впервые IgG4 как возможный патогенетический фактор развития иммунозависимого воспаления был рассмотрен в концепции аутоиммунного панкреатита первого типа (АИП I, лимфоплазматитарный склерозирующий панкреатит (ЛПСП)) (Yoshida et al., 1995), основными клинико-гистопатологическими характеристиками которого являются: развитие в основном у мужчин в возрасте около 60-ти лет, умеренный/не выраженный абдоминальный синдром, безболезненная механическая желтуха; присутствие в сыворотке крови различных аутоантител (антинуклеарных (АНА), ревматоидного фактора (РФ), гипергаммаглобулинемия, повышение уровня IgG4 в сыворотке крови; диффузное или очаговое уплотнение поджелудочной железы (ПЖ) при визуализирующих исследованиях часто принимаемое за карциному ПЖ; при патогистологическом исследовании (очень часто после тотальной панкреатоэктомии!) выявляются типичные признаки: лимфоплазматитарная инфильтрация с большим количеством IgG4+ плазматических клеток (по разным диагностическим критериям более 10-30 клеток в поле зрения) при отсутствии нейтрофилов (может присутствовать умеренное количество эозинофилов), наличие интерстициального перидуктального фиброза и облитерирующего флебита; довольно часто ЛПСП сочетается с другими заболеваниями аутоиммунной природы (сиалоаденит, болезнь Шегрена, болезнь Крона, язвенный колит, склерозирующий холангит, многоочаговый фибросклероз).

Японские исследователи (Kawaguchi et al., 1991) предположили, что ЛПСП – системное заболевание, так как у пациентов обнаруживались гистологически идентичные изменения в ряде других органов – желчевыводящих путях, слюнных железах, ретроперитонеальной клетчатке. На современном этапе Zen et al. (2004, 2005) предложено новую концепцию развития IgG4-А3 разных органов, в связи с которой многие «старые» заболевания нуждаются в пересмотре классификации и диагностических критериев, а также подходов к лечению, так как многие из этих заболеваний появляются формированием опухолевидных образований различных органов, вызывающих подозрение на злокачественные новообразования с последующим оперативным вмешательством, в то время как псевдоопухоли связанные с IgG4-зависимым фиброзом достаточно успешно поддаются терапии глюкокортикоидами.

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

В настоящее время обсуждается аллергическая и аутоиммунная теории патогенеза IgG4-А3; обсуждается этиологическая связь АИП I типа с инфекцией *H. pylori* (Chang M.C. et al., 2009; Kountouras J. et al., 2005; Guarneri F., Guarneri C., Chatzopoulos D., 2005) с развитием аутоиммунного ответа на антигены *H. pylori* на фоне имеющегося недостаточности функции регуляторных Т лимфоцитов, что приводит к прогрессирующему накоплению в поврежденных тканях CD4⁺, CD25⁺, FOXP3⁺ регуляторных Т-лимфоцитов и сопровождается активацией синтеза Th2 цитокинов (интерлейкин-4, интерлейкин-5, интерлейкин-13) (Tanaka A. et al., 2012; Koyabu M. et al., 2010). Другими авторами (Akitake R. et al., 2010) предложена гипотеза развития чрезмерного иммунного ответа у больных на собственную микрофлору желудочно-кишечного тракта. Иммунозависимые механизмы патогенеза данного заболевания подтверждаются обнаружением иммунокомплексных депозитов вдоль базальных мембран ацинусов ПЖ и тубулярного аппарата почек (Deshande V., 2006).

В последнее время разными исследователями (Motosugi U. et al., 2009; Takahashi N. et al., 2009) опубликованы также данные о наличии ряда злокачественных новообразований у некоторых пациентов с диагнозом IgG4-С3. Так, исследователями клиники Мейо опубликованы данные о выявлении 4 случаев В-клеточной лимфомы в процессе наблюдения

за 111 пациентами с IgG4–C3; сообщается о случаях развития лимфомы маргинальной зоны у пациентов со склерозирующей псевдоопухолью глазницы, а также – протоковой аденокарциномы ПЖ, аденокарциномы легких, протоков слюнных желез, злокачественных новообразований мочеточников и кишечника у таких больных (Takahashi N. et al., 2009). В то же время, причинно-следственная связь между этими патологиями остается неизвестной.

Диагноз IgG4-C3.

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

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

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

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

1. Диффузное или фокальное увеличение/опухолевидное образование в одном или более органе.

2. Повышение уровня IgG4 в сыворотке крови более 135мг/дл.

3. Гистологические признаки:

a. значительная инфильтрация лимфоцитами и плазмочитами с фиброзом без нейтрофильной инфильтрации;

b. большое количество IgG4-позитивных клеток в инфильтрате (более 10 в поле зрения) и/или соотношение IgG4/IgG – позитивных клеток более 40%;

c. муароформный фиброз;

d. облитерирующий флебит.

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

Важно подчеркнуть, что ни обнаружение IgG4-экспрессирующих клеток в тканях, ни выявление повышенного уровня IgG4 в сыворотке крови не является абсолютно специфичным признаком IgG4-C3, на современном этапе большинство исследователей поддерживают необходимость обнаружения как повышенного количества IgG4-экспрессирующих плазматических клеток, так и увеличенного соотношения IgG4⁺/IgG⁺-позитивных плазматических клеток в инфильтрате пораженного органа в качестве диагностического критерия.

Диагностические критерии исследователей MOLPS (IgG4-связанный мультиорганый лимфопролиферативный синдром - МОЛПС) (Masaki Y. et al., 2010):

1) повышенный уровень IgG4 в сыворотке более 135мг/дл;

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

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

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

Является достаточным для подозрения на IgG4-ассоциированный МОЛПС:

1. наличие одного из нижеуказанных признаков:

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

2. наличие, по меньшей мере, двух из нижеуказанных признаков:

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

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

- a. поликлональная IgG-гаммопатия
- b. повышение уровня IgE в сыворотке или эозинофилия
- c. гипокомплементемия или присутствие иммунных комплексов в сыворотке
- d. опухолевидная трансформация лимфоузлов или лимфаденопатия с выраженным накоплением радиоактивных меток при сканировании.

Отдельные нозологии, входящие в IgG4-C3

1. *Болезнь Микулича (БМ)* – клиническое состояние, сопровождающееся двухсторонним симметричным дакриoadенитом (отек слезных желез) и сиалоаденитом (отек околоушных и подчелюстных слюнных желез). До последнего времени в связи с отнесением симптомов БМ к синдрому Шегрена (СС), этому заболеванию как отдельной нозологической единице, практически не уделялось внимания со стороны врачей и исследователей. Однако в связи с изучением проявлений и симптомов IgG4-C3 исследователями из Японии (Yamamoto et al., 2005) установлено, что БМ является одним из проявлений этой системной патологии. В результате проведенного в Японии ретроспективного национального исследования было доказано, что БМ и СС характеризуются рядом отличий: 1) среди пациентов с истинным СС преобладают женщины, среди больных БМ – мужчины; 2) у пациентов с IgG4-ассоциированной БМ наблюдается значительный отек желез (слезных, слюнных), однако без клинически значимых симптомов сухости (ксерофтальмия, ксеростомия); 3) частота обнаружения аутоантител (РФ, АНА,

анти-SSA, анти-SSB) значительно ниже при БМ чем при СС; 4) уровень IgG4 и IgG4⁺-позитивных плазматических клеток в сыворотке крови повышен при БМ; 5) частота выявления сопутствующего аллергического ринита, бронхиальной астмы, повышенного уровня IgE и количества эозинофилов в периферической крови значительно больше при БМ, чем при СС, что позволяет предположить вовлечение аллергических механизмов в патогенез БМ.

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

Диагностические критерии системной IgG4-ассоциированной БМ:

- 1) персистирующий (более 3-х месяцев) симметричный отек слезных, околоушных, подчелюстных слюнных желез, при вовлечении не менее 2-х пар из них;
- 2) высокий уровень IgG4 в сыворотке крови (>135мг/л).
- 3) значительная инфильтрация желез IgG4-позитивным плазматическими клетками (соотношение IgG4/IgG- позитивных клеток более 40% в тканях при гистологическом исследовании). Для гистологического исследования следует брать биоптаты из крупных желез, т.к. в мелких железах не удастся получить доказательств присутствия лимфоцитарных инфильтратов.

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

2. *Аутоиммунный панкреатит типа I (АИП I, ЛПСИ)*

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

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

- 1) диффузное или сегментарное сужение главного панкреатического протока с нечетким контуром и диффузным или локальным увеличением ПЖ по результатам визуализирующих исследований (УЗИ, КТ, МРТ);
- 2) высокий уровень γ -глобулина, IgG или IgG4 в сыворотке крови или присутствии аутоантител (АНА, РФ);
- 3) значительный интралобулярный фиброз, инфильтрация лимфоцитами или плазматическими клетками в перидуктальной зоне, иногда с наличием лимфоидных фолликулов в ПЖ. Биопсия ПЖ является высокоинвазивной процедурой, т.к. получение качественных биоптатов в основном возможно лишь при открытой лапаротомии.

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

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

предположить, что и у пациентов с карциномой в ранних стадиях может быть положительный первый ответ на применение ГК.

1. Идиопатическое воспаление (псевдоопухоль) орбиты.

Пациентам с опухолевидным поражением глазницы часто выставляется диагноз идиопатического воспаления орбиты (ИВО), в которое могут вовлекаться орбита, наружные глазодвигательные мышцы, слезная система, оптический нерв или склера.

Гистологические исследования биоптатов, проведенные Kubota et al. (2010) показали, что ИВО может иметь IgG4-ассоциированную природу примерно в 42% случаев, при этом у 70% пациентов с IgG4-ассоциированным ИВО обнаруживались и другие признаки системного заболевания в виде лимфаденопатии, сиалоаденита, АИП.

2. Идиопатический склероз тканей шеи.

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

3. Реактивные нодулярные фиброзные псевдоопухоли желудочно-кишечного тракта.

Исследованиями последних лет подтверждено, что IgG4-СЗ лежит в основе всех псевдоопухолевых фиброзных образований в человеческом организме, в том числе, обнаруживаемых в желудке, толстой и тонкой кишке.

4. Тубуло-интерстициальный нефрит (ТИН).

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

Гистологическими исследованиями Raissian et al. (2011) показано, что в ряде случаев при гломерулонефритах, связанных с СКВ, при болезни минимальных изменений, при ТИН не связанном с токсическим воздействием, в основе поражение почки лежит накопление плотных иммунных комплексов содержащих IgG4 вдоль базальной мембраны тубулярного аппарата.

5. Поражение легких.

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

6. Лимфаденопатия.

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

I тип – изменения похожие на мультицентрическую болезнь Каstellмана

II тип – фолликулярная гиперплазия

III тип – внутрифолликулярное распространение

IV тип – прогрессирующие изменения герминативного центра

V тип – псевдотуморозные воспалительные изменения

Лечение.

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

Основой лечения IgG4-C3 является применение ГК. При АИП I у 21 пациента было проведено сравнительное исследование эффективности применения пульс-терапии метилпреднизолоном (500мг внутривенно 3 раза в неделю в течение 2-х недель) и пероральной терапии преднизолоном (30-40мг/сут в течение 2-х недель) с последующим приемом преднизолона *per os* в обеих группах с постепенным уменьшением суточной дозы. Исследованием установлено практически одинаковый эффект двух описанных схем лечения с существенным уменьшением размеров и фиброза ПЖ, а также стриктура желчных протоков в процессе лечения (Tomiyama T. et al., 2011).

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

Недавно также опубликованы данные по успешному применению ритуксимаба для лечения IgG4-C3 у 10 пациентов (Khosroshahi A. et al., 2010).

Литература

1. Седышев С. Х., Васильев В.И., Ковригина А.М. (2011) Диагностика новой нозологической группы: IgG4-ассоциированное системное заболевание. Научно-практическая ревматология. Сборник материалов II конгресса ревматологов России, 26-29 апреля 2011. - Ярославль. – С. 70.
2. Akitake R., Watanabe T., Zaima C. et al. (2010) Possible involvement of T helper type 2 responses to Toll-like receptor ligands in IgG4-related sclerosing disease. *Gut*, 59: 542-545.
3. Bjomsson E., Chari S., Silvera M. et al. (2011) primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G4: clinical characteristics and response to therapy. *Am J Ther.*, 18: 198-205.
4. Chang M.C., Chang Y.T., Wei S.C. et al. (2009) Autoimmune pancreatitis associated with high prevalence of gastric ulcer independent of Helicobacter pylori infection status. *Pancreas*, 38:442-446.
5. Cheuk W., Tam F.K., Chan A.N. et al. (2010) Idiopathic cervical fibrosis: a member of IgG4-related sclerosing diseases – report of 4 cases, 1 complicated by composite lymphoma. *Am J Surg Pathol.*, 34: 1678-1685.
6. Deshpande V., Chicano S., Finkelberg D. et al. (2006) Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. *Am J Surg Pathol.*, 30: 1537-1545.
7. Guarneri F., Guarneri C., Benvenga S. (2005) Helicobacter pylori and autoimmune pancreatitis: role of carbonic anhydrase via molecular mimicry? *J Cell Mol Med.*, 9:741-744.
8. Kawaguchi K., Koike M., Tsuruta K. et al. (1991) Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol.*, 22: 387-395.
9. Khosroshahi A., Bloch D.B., Deshpande V. et al. (2010) Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum.*, 62: 1755 – 1762.
10. Kountouras J., Zavos C., Chatzopoulos D. (2005) A concept on the role of Helicobacter pylori infection in autoimmune pancreatitis. *J Cell Mol Med.*, 9:196-207.
11. Koyabu M., Uchida K., Miyoshi H. et al. (2010) Analysis of regulatory T cells and IgG4-positive plasma cells among patients of IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases. *J Gastroenterol.*, 45:732-41.
12. Kubota T., Moritani S., Katayama M et al. (2010) Ocular adnexal IgG4-related lymphoplasmacytic infiltrative disorder. *Arch Ophthalmol.*, 128: 577-584.
13. Masaki Y., Sugai S., Umehara H. (2008) IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. *J Rheumatol.*, 37: 1380-1385.
14. Masaki Y., Umehara H. (2009) IgG4-related disease – the diagnostic confusion and how to avoid it. *Jap J Clin Immunol.*, 32: 478-483.