

IgG4-связанное системное заболевание. Современный взгляд на «старые» болезни

С.Х. Седышев¹, В.И. Васильев¹, А.М. Ковригина², Е.Л. Насонов¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН;
²Гематологический научный центр МЗ РФ

¹Federal State Budgetary Institution «Scientific Research Institute for Rheumatology» RAMS, Moscow;
²Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia

Контакты: Самир Хасанович Седышев
sedishev@mail.ru

Contact: Samir Khasanovich Sedyshev
sedishev@mail.ru

Поступила 24.06.11



С.Х. Седышев – младший научный сотрудник лаборатории интенсивных методов терапии



В.И. Васильев – ведущий научный сотрудник лаборатории интенсивных методов терапии, проф., д.м.н.



А.М. Ковригина – заведующая патологоанатомическим отделением, д.б.н.



Е.Л. Насонов – директор ФГБУ «НИИР» РАМН, акад. РАМН, д.м.н.

В последнее десятилетие была выделена новая нозологическая единица – IgG4-связанное системное заболевание (IgG4-CC3). В это понятие включена группа патологий, имеющих два сходных признака. Первый – серологический: повышение концентрации иммуноглобулина G (IgG) 4-го субкласса в сыворотке. Второй – гистологический: формирование в различных органах и тканях инфильтрации из плазмочитов, секретирующих IgG4, эозинофилов, развитие фибросклероза и облитерирующего флебита [1]. IgG4-CC3 характеризуется разнообразием клинических проявлений, число которых постоянно пополняется. Встречаются как формы с одной локализацией поражения, так и мультиорганные проявления, традиционно называемые многоочаговым фибросклерозом.

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

Что такое IgG4?

Биология молекулы

IgG4 – это самый немногочисленный из четырех субклассов IgG. Средний уровень IgG4 в сыворотке составляет 0,35–0,58 г/л, нормальные значения – 0,1–1,35 г/л [2].

Молекула IgG4 имеет ряд уникальных свойств по сравнению с остальными субклас-

сами. Во-первых, она не способна активировать C1q-компонент комплемента и обладает низкой связывающей способностью по отношению к низкоаффинным Fcγ-рецепторам (FcγRIIa и FcγRIIIa) и высокоаффинным FcγRI [3, 4]. Эти функциональные особенности позволили применять IgG4 в фармацевтической промышленности для создания моноклональных антител. R.C. Aalberse и соавт. [5] пролили свет еще на одно уникальное свойство молекул IgG4. Было показано, что дисульфидные связи в шарнирном участке молекулы имеют склонность к разрыву и разделению тяжелых цепей, в результате чего половины молекул разных клонов связываются между собой в случайном порядке, формируя гибридные популяции. Это явление получило название half-antibody exchange (обмен половинами молекул).

В многочисленных исследованиях было установлено, что продукция IgG4 в значительной степени регулируется цитокинами, которые синтезируются Т-хелперами 2-го класса (Th2) – интерлейкином (ИЛ)4, ИЛ10, ИЛ13, причем в переключении продукции плазматическими клетками с IgM на IgG4 и IgE участвуют одни и те же цитокины [6, 7]. В свете этого все время рассматривается влияние специфических аллергенов и факторов среды на выработку IgG4.

Этиология и патогенез

Этиология заболевания на данный момент неясна. Было выявлено несколько предпологающих генетических факторов. Среди них субтипы HLA DRB1*0405 и DQB1*0401 [8]. Также показана связь с некоторыми полиморфизмами генов, кодирую-

щих CTLA4, фактор некроза опухоли α (ФНО α), FCRL3 и TLR4 [9–11].

Среди потенциальных аутоантигенов рассматриваются карбоангидраза II, лактоферрин, плазминоген-связывающий белок, трипсиноген, панкреатический секреторный ингибитор трипсиногена [12–16]. Однако эти данные относятся в основном к аутоиммунному панкреатиту. В 2010 г. М. Yamamoto и соавт. [17] провели исследование в группе больных с IgG4-связанными заболеваниями (аутоиммунный панкреатит, сиалоаденит, тубуло-интерстициальный 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.

Недавние исследования показали, что при IgG4-CC3 преобладает Th2-иммунный ответ. После Т-клеточной стимуляции мононуклеарные клетки больных IgG4-CC3 синтезируют цитокины Th2-спектра – ИЛ4, ИЛ5, ИЛ13, ИЛ10 [18–22]. При исследовании РНК замороженных тканей пациентов с IgG4-CC3 (поджелудочная железа, желчный пузырь, слюнные и слезные железы) с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлено значительное превышение индексов ИЛ4/интерферон γ (ИФ γ), ИЛ5/ИФ γ (в 18,7 раза) и ИЛ13/ИФ γ (в 18,7–45,8 раза) по сравнению с больными другими аутоиммунными заболеваниями [23].

Также в нескольких исследованиях при IgG4-CC3 было выявлено значительное увеличение числа Т-регуляторных клеток CD4+CD25+FoxP3+ и синтезируемых ими цитокинов ИЛ10 и трансформирующего фактора роста β (ТФР β), как при ПЦР-исследовании, так и иммуногистохимически [23–25].

Основными гистопатологическими характеристиками IgG4-CC3 являются инфильтрация IgG4-экспрессирующими плазматическими клетками и формирование фиброза. Патогенетически этот механизм можно представить следующим образом. ИЛ10, вырабатываемый Th2-лимфоцитами и CD4+CD25+FoxP3+ Т-регуляторными клетками, способен стимулировать В-клетки к созреванию в плазматические клетки, секретирующие IgG4. ТФР β , синтезируемый макрофагами и Т-регуляторными клетками, вызывает образование фиброза путем стимуляции миофибробластов. ИЛ4, ИЛ5, ИЛ13 участвуют в миграции и активации эозинофилов и переключении синтеза между IgG4 и IgE. Многие пациенты с IgG4-CC3 имеют предрасположен-

ность к аллергии, примерно у 20% регистрируются аллергические заболевания (атопический дерматит, бронхиальная астма, лекарственная аллергия) [19, 26–28]. Это предполагает возможность участия хронических аллергических реакций в патогенезе, однако конкретный аллерген на данный момент не установлен (рис. 1).

Гистопатология

Гистологическая картина характеризуется поликлональной инфильтрацией, состоящей из Т- и В-лимфоцитов, плазмочитов и эозинофилов. Среди Т-клеток преобладают CD8-позитивные. Отличительной особенностью IgG4-CC3 является высокое содержание IgG4-экспрессирующих зрелых плазматических клеток. Диагностически значимым считается наличие более 10 таких клеток в поле зрения [29–31]. Недавнее исследование Memoial Sloan-Kettering показало, что при обнаружении более 50 IgG4-позитивных клеток в поле зрения при аутоиммунном панкреатите чувствительность составляет 84%, а специфичность – 100% [32]. Часто формируются зародышевые центры из В-лимфоцитов, особенно в слюнных и слезных железах. В случае болезни Микулича встречается развитие MALT-ткани. При этом формирование лимфоэпителиальных поражений не характерно. В этих зародышевых центрах также в большом количестве содержатся IgG4-секретирующие плазматические клетки.

Важной характеристикой является присутствие миофибробластов и так называемого циркулярного фиброза, состоящего из коротких, извитых волокон коллагена IV типа. Подобный тип фиброплазии наблюдается при некоторых опухолях (фиброзная гистиоцитома, нейрофиброма, дерматофибросаркома и т. д.). 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. Практически при всех формах IgG4-CC3 обнаруживается облитерирующий флебит [33, 34].

Диагноз IgG4-CC3 должен предполагаться при любом идиопатическом фиброзирующем процессе и в случае любого «воспалительного псевдотумора», понятия, охватывающего множество репаративных, инфекционных и неопластических процессов. При IgG4-CC3 подобный субстрат наиболее часто формируется в орбитах, слюнных железах, печени и поджелудочной железе, забрюшинном пространстве.

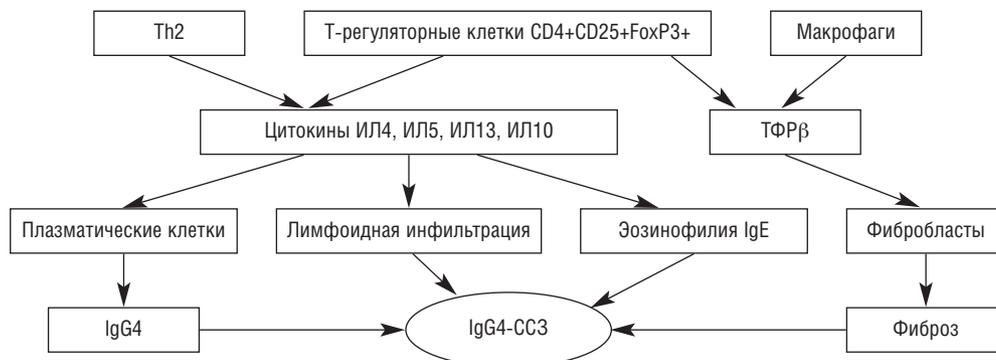


Рис. 1. Патогенез IgG4-CC3

Таблица 1 Заболевания, входящие в IgG4-CC3

Локализация	Заболевание
Поджелудочная железа	АИП
Печень и желчные протоки	Склерозирующий холангит
Забрюшинное пространство	Забрюшинный фибросклероз (болезнь Ормонда)
Слюнные железы	Склерозирующий сиалоаденит (опухоль Кюттнера)
Средостение	Медиастинальный фибросклероз
Слезные и слюнные железы	БМ
Орбита	Склерозирующий ПТО
Почки	IgG4-тубулоинтерстициальный нефрит
Лимфатические узлы	Склерозирующий лимфаденит
Легкие	IgG4-интерстициальная пневмония
Простата	Склерозирующий простатит
Щитовидная железа	Тиреоидит Риделя

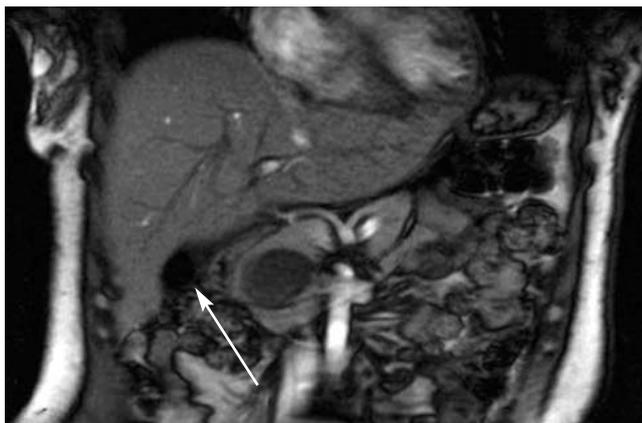


Рис. 2. Аутоиммунный панкреатит. МРТ брюшной полости с контрастным усилением. Стрелкой показано образование в головке поджелудочной железы (данные ФГБУ «НИИР» РАМН)

Таблица 2 Диагностические критерии HISORt для АИП 1-го типа (клиника Мейо)

Признак	Критерий
Гистология	Лимфоплазмочитарная инфильтрация с фиброзом и/или большое количество (>10 в поле зрения) IgG4+ плазмочитов
Методы визуализации поджелудочной железы (КТ, МРТ, ЭРХПГ)	Диффузно увеличенная поджелудочная железа с задержкой накопления контраста и неравномерно суженным, прерывистым главным панкреатическим протоком. Очаговое образование/увеличение поджелудочной железы; очаговая стриктура протока; атрофия поджелудочной железы, кальцификация или панкреатит
Серология	Повышение уровня IgG4 сыворотки >1,35 г/л
Вовлечение других органов	Стриктуры внутри- и внепеченочных желчных протоков, вовлечение слюнных желез и орбит, забрюшинный фиброз, фиброз средостения
Ответ на терапию ГК	Выраженный позитивный ответ на системную терапию ГК.

Примечание. Достоверный диагноз: группа А – типичная гистологическая картина; группа В – лучевые методы + повышение уровня IgG4 сыворотки; группа С – типичная клиническая картина + повышение уровня IgG4 сыворотки + ответ на терапию ГК.

Клинические проявления

Описано довольно много клинических вариантов IgG4-CC3, и их число пополняется. В настоящее время к ним отнесены аутоиммунный панкреатит (АИП), склерозирующий холангит, хронический склерозирующий сиалоаденит (ХСС, опухоль Кюттнера), болезнь Микулитца (БМ), склерозирующий псевдотумор орбит (ПТО), забрюшинный и медиастинальный фибросклероз, тиреоидит Риделя, склерозирующий лимфаденит и т.д. (табл. 1). Раньше связь между этими заболеваниями не была очевидной, однако обнаруженные при них повышение сывороточного IgG4 и инфильтрация тканей IgG4-секретирующими плазмочитами с развитием фиброза и склероза позволили выделить новый клинический синдром и стали его основными диагностическими критериями. Диагностически значимым является повышение уровня IgG4 сыворотки >1,35 г/л и соотношение IgG4/IgG-секретирующих плазмочитов в ткани >30%, определяемое в 5 полях зрения. IgG4-CC3 в основном страдают лица среднего возраста, чаще мужчины. Встречаются как случаи с единичной локализацией поражения, так и многоочаговые формы. Недавно обнаружено, что около 1/3 пациентов имеют различные симптомы сухости глаз и рта, артралгии, повышенную СОЭ, гипергаммаглобулинемию, невысокие титры ревматоидного фактора (РФ), антинуклеарных антител (АНА) [35].

Аутоиммунный панкреатит

Синонимы: склерозирующий панкреатит (панкреатохолангит), псевдотуморозный панкреатит, первичный воспалительный панкреатит, лимфоплазмочитарный склерозирующий панкреатит. АИП впервые был описан К. Yoshida и соавт. в 1995 г. [36] как заболевание, вызывающее сужение вирсунгова протока, «сосискообразное» увеличение поджелудочной железы, хорошо отвечающее на терапию глюкокортикоидами (ГК). Позднее была установлена ассоциация с повышением уровня сывороточного IgG4, описана типичная гистологическая картина плазмочитарной 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-CC3.

Обнаружена ассоциация с антителами к карбоангидразе II, лактоферрину, плазминоген-связывающему белку, трипсиногену. В настоящее время выделяют два типа АИП: АИП 1-го и 2-го типа (IgG4-неассоциированный). 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 (КТ) и эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) выявляются увеличение и отек железы, парапанкреатическое воспаление, псевдотумор, сужение протоков, иногда развивается сахарный диабет, экзокринная недостаточность. Таким пациентам обычно устанавливается диагноз рака поджелудочной железы и проводятся радикальные операции. Диагностика АИП строится на выявлении типичной гистологической картины, данных методов визуализации (рис. 2), повышении уровня IgG4 сыворотки, на-

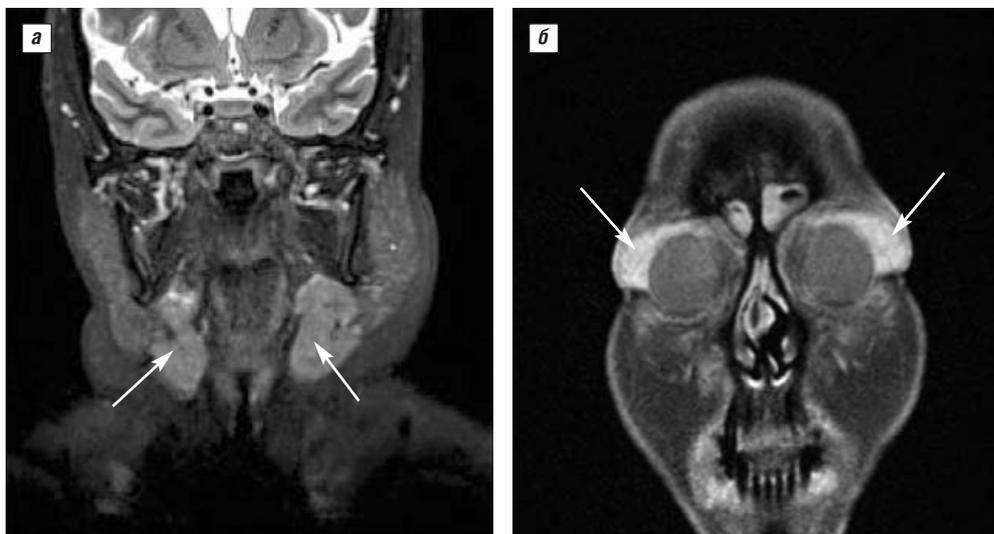


Рис. 3. Болезнь Микулича. МРТ головы с контрастным усилением (а, б). Стрелками показаны увеличенные слюнные и слезные железы (данные ФГБУ «НИИР» РАМН)

личии экстрапанкреатических проявлений и ответе на терапию ГК. В клинике Мейо разработаны критерии диагностики АИП 1-го типа (табл. 2) [37–53].

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 характерно 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 инфильтрация 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 с механической желтухи 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 [53–61].

Поражение слюнных желез и орбит при IgG4-связанных системных заболеваниях

Поражение слюнных желез и орбит при IgG4-ССЗ представлено тремя нозологиями: БМ, ХСС (опухоль Кютнера) и склерозирующий ПТО.

Болезнь Микулича

БМ – системное заболевание, характеризующееся генерализованным увеличением всех групп слюнных и слезных желез без нарушения их функции вследствие массивной лимфоплазмоцитарной инфильтрации [62, 63] (рис. 3). Заболевание впервые описано Johann von Mikulicz-Radecki в 1888 г. [64]. В 1953 г. W.S. Morgan и B. Castleman [65] выдвинули гипотезу о том, что БМ является одной из форм болезни Шегрена (БШ). Они показали, что общими чертами двух заболеваний являются дегенерация ацинусов под действием инфильтрации мононуклеарными клетками, формирование лимфоэпителиальных поражений, стеноз протоков и кистовидное расширение периферических протоков. Однако позднее установле-

Таблица 3 Различия между БМ и БШ

Признак	БМ	БШ
Распределение по полу	М:Ж = 3:2	М:Ж = 1:9
Увеличение желез	Стойкое	Рецидивирующее или стойкое
Сухой кератоконъюнктивит	Нет	Типичен
Сухость рта	Нет или умеренная	Типична
Паренхиматозный паротит	Нет	Всегда
Иммунология	Иногда низкие титры антинуклеарного фактора (АНФ), РФ	Всегда РФ, АНФ, антитела к SSA/Ro и SSB/La
Уровень IgG4	Повышен	Норма
Гистология	Лимфоплазмоцитарная инфильтрация, много IgG4+ клеток, фолликулоподобные структуры, MALT-ткань	Лимфоидная инфильтрация, IgG4-, лимфоэпителиальное поражение

увеличение отдельных желез. Дальнейшие исследования показали несостоятельность теории W.S. Morgan и В. Castleman, были выявлены четкие клинические, серологические и морфологические различия между БМ и БШ (табл. 3). В последние годы обнаружено повышение уровня IgG4 в сыворотке при БМ и она была отнесена в группу IgG4-СС3. БМ болеют в основном женщины среднего возраста. Наблюдается массивное, симметричное, стойкое увеличение всех групп слюнных (околоушных, подчелюстных, подъязычных, малых) и слезных желез мягкоэластической консистенции. Никогда не развиваются сухой кератоконъюнктивит и паренхиматозный паротит. Не характерно наличие РФ и АНА, тогда как высокие уровни IgG и IgG4 регистрируются. Интересна гистологическая картина БМ. Присутствует типичная лимфоплазмочитарная инфильтрация с большим количеством IgG4+ клеток, характерно образование фолликулов и MALT-ткани, но лимфоэпителиальные поражения не формируются. В отличие от других заболеваний, входящих в IgG4-СС3, при БМ никогда не формируется фиброз. Для лечения БМ в основном применяются ГК. Перспективной является анти-В-клеточная терапия. В.И. Васильев и соавт. [66] описали успешный опыт применения ритуксимаба (РТМ) у пациентки с БМ, резистентной к терапии ГК и полихимиотерапии.

В настоящее время существуют некоторые спорные моменты, касающиеся критериев постановки диагноза БМ. Многие авторы описывают IgG4-ассоциированные сиалоадениты и дакриоадениты, не имеющие генерализованного характера поражения, иногда с наличием фиброза, называя их БМ. По их критериям, для постановки диагноза БМ необходимо иметь стойкое увеличение как минимум двух больших слюнных или слезных желез, повышение уровня IgG4 и отсутствие таких заболеваний, как БШ, лимфома, саркоидоз и т. д. Такие формы не следует классифицировать как БМ, они должны быть выделены в отдельную группу IgG4-связанных поражений слюнных и слезных желез [35, 64, 65, 67–72].

Хронический склерозирующий сиалоаденит

ХХС (опухоль Кютнера) – это хроническое воспалительное заболевание подчелюстных слюнных желез (ПЧСЖ), характеризующееся прогрессирующим перидук-

тальным фиброзом, формированием лимфоидных фолликулов, расширением протоков с массивной лимфоплазмочитарной инфильтрацией, атрофией ацинусов. Заболевание впервые описано в 1896 г. немецким врачом Н. Кӱтнер [73], который описал группу пациентов с односторонним увеличением ПЧСЖ, каменистой плотности, с гистологическими признаками склерозирующего сиалоаденита. ХХС является маской злокачественных новообразований, также зачастую протекающих с массивным безболезненным односторонним увеличением железы каменистой плотности.

Рассматривалась связь ХХС с сиалолитиазом, но она не была подтверждена. Недавно была обнаружена ассоциация ХХС с IgG4. В перидуктальном инфильтрате больных выявляется большое число зрелых плазмочитов, экспрессирующих IgG4.

При ХХС характер поражения может быть как односторонним, так и симметричным. Болеют в основном мужчины среднего возраста. Зачастую заболевание начинается остро, с высокой лихорадкой и лабораторными признаками воспаления. ХХС необходимо дифференцировать с БМ, БШ, лимфомами слюнных желез, саркоидозом, AL-амилоидозом, фиброгистиоцитарными опухолями и неоплазмами [74–81]. ХХС считается редким заболеванием, однако этот факт может быть обусловлен сложностями диагностики, ведь на данный момент единственным способом получения ткани ПЧСЖ является ее удаление – достаточно сложная и опасная операция. В связи с этим актуальной представляется задача получения ткани ПЧСЖ малоинвазивными методами, что позволит проводить более раннюю диагностику. В настоящее время в ФГБУ «НИИР» РАМН совместно с МГМСУ им. Н.А. Семашко разработана техника инцизионной биопсии ПЧСЖ, показывающая хорошие отдаленные результаты. В течение 6 мес ни у одного из 5 пациентов, подвергнутых данному вмешательству, не развились осложнения (свищ, киста, инфицирование).

Склерозирующий псевдотумор орбит

Склерозирующий ПТО – это третья по частоте встречаемости новообразование орбит – после лимфо-пролиферативных заболеваний и эндокринной офтальмо-

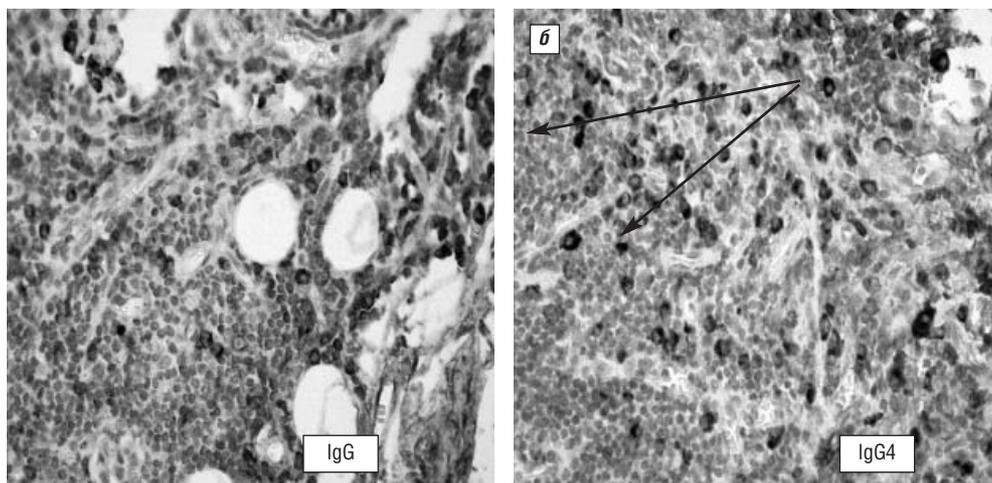


Рис. 4. Склерозирующий ПТО. Иммуногистохимия. Окрашивание на IgG и IgG4-экспрессирующие клетки. Видны поля фиброза, большое количество IgG4+ плазматических клеток (показаны стрелками), лимфоплазмочитарная инфильтрация (данные ФГБУ «НИИР» РАМН)

патии. Термин «ПТО» традиционно употребляется, чтобы отграничить данное состояние от истинных опухолей, офтальмологических проявлений системных и эндокринных заболеваний. В процесс могут вовлекаться любые части орбиты: слезные железы, глазодвигательные мышцы, ретробульбарная клетчатка, склера, зрительный нерв. Встречаются изолированные массы в полости орбиты. Симптомами поражения орбит являются боль, параорбитальный отек, пальпируемое образование в области века, сухость глаз, ограничение подвижности глазного яблока, экзофтальм, диплопия, птоз, снижение остроты зрения. Диагностика строится на биопсии образования, за исключением тех случаев, когда вовлечены глазодвигательные мышцы. Существует 5 основных патогистологических картин ПТО: классический, склерозирующий, васкулитный, гранулематозный и эозинофильный. Среди них склерозирующий ПТО относится к IgG4-ассоциированным состояниям, так как демонстрирует типичную гистологическую картину IgG4+ лимфоплазмозитарного инфильтрата с преобладанием и повышением сывороточного уровня IgG4 (рис. 4). На ранних стадиях склерозирующий ПТО орбит хорошо отвечает на терапию ГК и цитостатиками, поэтому особенно важно производить биопсию образования с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптатов по возможности в самом дебюте заболевания, после выполнения КТ/МРТ головы [62–93].

Лечение

Подходы к терапии IgG4-CC3 недостаточно разработаны. Не проведено ни одного крупного рандомизированного контролируемого исследования. Описанные группы пациентов недостаточно долго прослежены, что затрудняет понимание прогноза заболевания, выявление частоты и предикторов обострения после отмены терапии. С другой стороны, исключительно актуальна проблема своевременной диагностики этой патологии, так как фаза воспаления переходит в развитие необратимого фиброза и нарушения функции пораженных органов, зачастую бессимптомно. Таким образом, у этой группы пациентов существует небольшое «окно возможностей» для успешной терапии при условии правильной и ранней постановки диагноза.

В настоящее время препаратами выбора лечения IgG4-CC3 являются ГК. Т. Kamisawa и соавт. [94] было проведено многоцентровое ретроспективное исследование эффективности лечения больных АИП ГК. Показана эффективность поддерживающих доз ГК (2,5–10 мг/сут), которые обеспечивали сохранение эффекта в 98% наблюдений по сравнению с 74% в случае применения одного курса без последующих поддерживающих доз. Японскими авторами разработаны показания к применению ГК при IgG4-CC3. Они включают механическую желтуху, боль в животе и спине, экстрапанкреатические проявления (вовлечение слюнных и слезных желез, печени, забрюшинного пространства и т. д.).

Эффекты терапии ГК проявляются нормализацией лабораторных показателей, уровня IgG4 сыворотки и рентгенологических проявлений. Однако, по данным Т. Kamisawa и соавт., только у 63% пациентов удалось достичь нормального уровня IgG4, причем у 10% из них наблюдалось обострение после отмены ГК. Данных об отдаленных результатах терапии практически нет. При таких заболеваниях,

как ретроперитонеальный фиброз, характеризующихся высокой степенью фиброплазии, эффект ГК весьма небольшой.

В данный момент существует два режима применения ГК при IgG4-CC3. Первый разработан японскими исследователями. Пациенты получают начальную дозу преднизолона перорально из расчета 0,6 мг/кг в сутки в течение 2–4 нед, далее дозу в течение 3 мес снижают до поддерживающей (5 мг/сут), которую пациент получает в срок до 3 лет. При такой схеме обострения зарегистрированы у 25% больных. Второй режим разработан в клинике Мейо. Пациент получает 40 мг преднизолона в сутки, далее снижение по 5 мг/нед до полной отмены (курс 11 нед). В этом случае обострения зарегистрированы более чем у 50% больных в пределах 3 мес после отмены ГК.

Иммуносупрессивная терапия применяется у больных, резистентных к ГК. Данные литературы основываются на единичных описаниях случаев. В основном используются метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил, 6-меркаптопурин [95–107].

Перспективным методом лечения представляется анти-В-клеточная терапия РТМ. Несмотря на то что IgG4-клетки в инфильтрате являются зрелыми плазмочитами и не экспрессируют CD20, эффект РТМ может быть обусловлен нарушением дифференцировки В-лимфоцитов в IgG4-плазматические клетки. Это подтверждается тем фактом, что после применения РТМ происходит снижение концентрации сывороточного IgG4, причем быстрее, чем всех остальных субклассов и общего IgG4. Полное исчезновение IgG4-плазмочитов в инфильтрате происходит в течение 2 нед. На данный момент в литературе описан единственный опыт применения РТМ при IgG4-CC3 А. Khosroshahi и соавт. [108]. Терапия РТМ проведена 4 больным с IgG4-AC с многоочаговым характером поражения, резистентным к применению ГК и цитостатиков. Курс проводился по схеме 1000 мг внутривенно дважды с интервалом 14 дней. У всех больных получен выраженный положительный эффект в виде снижения уровня IgG4 до нормальных значений (уровень остальных субклассов IgG не снижался) и в ряде случаев полного исчезновения клинических симптомов в течение 1 мес. В результате лечения все пациенты смогли полностью отменить прием ГК.

Бортезомиб — это ингибитор протеасом, применяемый в основном для лечения множественной миеломы и AL-амилоидоза. Цитотоксичность в отношении плазматических клеток является его основной характеристикой и может обуславливать эффективность при IgG4-CC3 [109]. В литературе описан один случай успешного применения бортезомиба у больного с фиброзом легких и ПТО [110].

Заключение

IgG4-CC3 — это мультидисциплинарная проблема, в которой не решены многие вопросы патогенеза, диагностики, прогноза и лечения. Ее решение требует участия множества специалистов, направленного прежде всего на разработку алгоритмов ранней диагностики и рациональной терапии, в том числе с применением новых препаратов (РТМ, бортезомиб и т. д.). Необходимо создание больших когорт с разными локализациями поражения (помимо АИП) и длительным периодом наблюдения для проведения исследований с большей степенью доказательности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhang L., Smyrk T.C. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related systemic diseases. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;3:491–504.
2. Aucouturier A., Danon F., Daveau M. et al. Measurement of serum IgG4 levels by a competitive immunoenzymatic assay with monoclonal antibodies. *J Immun Meth* 1984;74:151–62.
3. Meulenbroek A.J., Zeijlemaker W.P. Human IgG Subclasses: useful diagnostic markers for immunocompetence [online]. Sanquin, Laboratory for Experimental and Clinical Immunology University of Amsterdam, the Netherlands; 1996 (http://www.xs4all.nl/_ednieuw/IgGsubclasses/subkl.htm).
4. Salfeld J.G. Isotype selection in antibody engineering. *Nat Biotechnol* 2007;25:1369–72.
5. Aalberse R.C., Stapel S.O., Schuurman J. et al. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009;39:469–77.
6. Zen Y., Fujii T., Harada K. et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007;45(6):1538–46.
7. Aalberse R.C., Platts-Mills T.A. How do we avoid developing allergy: modifications of the TH2 response from a B-cell perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:983–6.
8. Kawa S., Ota M., Yoshizawa K. et al. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002;122:1264–9.
9. Scalapino K.J., Daikh D.I. CTLA-4: a key regulatory point in the control of autoimmune disease. *Immunol Rev* 2008;223:143–55.
10. Chang M.C., Chang Y.T., Tien Y.W. et al. T-cell regulatory gene CTLA-4 polymorphism/haplotype association with autoimmune pancreatitis. *Clin Chem* 2007;53:1700–5.
11. Umemura T., Ota M., Hamano H. et al. Association of autoimmune pancreatitis with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms in Japanese patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:588–94.
12. Okazaki K., Uchida K., Ohana M. et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000;118:573–81.
13. Aparisi L., Farre A., Gomez-Cambronero L. et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut* 2005;54:703–9.
14. Nishimori I., Miyaji E., Morimoto K. et al. Serum antibodies to carbonic anhydrase IV in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2005;54:274–81.
15. Asada M., Nishio A., Uchida K. et al. Identification of a novel autoantibody against pancreatic secretory trypsin inhibitor in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2006;33:20–6.
16. Löhner J.M., Faissner R., Koczan D. et al. 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;105:2060–71.
17. Yamamoto M., Naishiro Y., Suzuki C. et al. Proteomics analysis in 28 patients with systemic IgG4-related plasmacytic syndrome. *Rheumatol Int* 2010;30:565–8.
18. Akitake R., Watanabe T., Zaima C. et al. Possible involvement of T helper type 2 responses to Toll-like receptor ligands in IgG4-related sclerosing disease. *Gut* 2010;59:542–5.
19. Miyake K., Moriyama M., Aizawa K. et al. Peripheral CD4 T cells showing aTh2 phenotype in a patient with Mikulicz's disease associated with lymphadenopathy and pleural effusion. *Mod Rheumatol* 2008;18:86–90.
20. Kudo-Tanaka E., Nakatsuka S., Hirano T. et al. A case of Mikulicz's disease with Th2-biased cytokine profile: possible feature discriminable from Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 2009;19:691–5.
21. Suzuki K., Tamaru J.I., Okuyama A. et al. IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome manifesting as chronic symmetrical sclerosing dacryo-sialadenitis with subsequent secondary portal hypertension and remarkable IgG4-linked il 4 elevation. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1789–91.
22. Kanari H., Kagami S., Kashiwakuma D. et al. Role of Th2 cells in IgG4-related lacrimal gland enlargement. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152(Suppl. 1):47–53.
23. Zen Y., Fujii T., Harada K. et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007;45(6):1538–46.
24. Koyabu M., Uchida K., Miyoshi H. et al. Analysis of regulatory T cells and IgG4-positive plasma cells among patients of IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases. *J Gastroenterol* 2010;45:732–41.
25. Miyoshi H., Uchida K., Taniguchi T. et al. Circulating naive and CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2008;36:133–40.
26. Detlefsen S., Sipos B., Zhao J. et al. Autoimmune pancreatitis: expression and cellular source of profibrotic cytokines and their receptors. *Am J Surg Pathol* 2008;32:986–95.
27. Kamisawa T., Anjiki H., Egawa N., Kubota N. Allergic manifestations in autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1136–9.
28. Sah R.P., Pannala R., Zhang L. et al. Eosinophilia and allergic disorders in autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010. doi:10.1038/ajg.2010.236 [Epub. ahead of print].
29. Kojima M., Sipos B., Klapper W. et al. Autoimmune pancreatitis: frequency, IgG4 expression, and clonality of T and B cells. *Am J Surg Pathol* 2007;31:521–8.
30. Song M.H., Kim M.H., Jang S.J. et al. Comparison of histology and extracellular matrix between autoimmune and alcoholic chronic pancreatitis. *Pancreas* 2005;30:272–8.
31. Suda K., Nishimori I., Takase M. et al. Autoimmune pancreatitis can be classified into early and advanced stages. *Pancreas* 2006;33:345–50.
32. Dhall D., Suriawinata A.A., Tang L.H. et al. Use of immunohistochemistry for IgG4 in the distinction of autoimmune pancreatitis from peritumoral pancreatitis. *Human Pathol* 2010;41:643–52.
33. Geyer J.T., Deshpande V. IgG4-associated sialadenitis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:95–101.
34. Smyrk T.C. Pathological features of IgG4-related sclerosing disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23(1):74–9.
35. Masaki Y., Dong L., Kurose N. et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1310–5.
36. 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;40:1561–8.
37. Montano-Loza A.J., Lator E., Mason A.L. Recognizing immunoglobulin G4-related overlap syndromes in patients with pancreatic and hepatobiliary diseases. *Can J Gastroenterol* 2008;22(10):840–6.
38. Chari S.T., Kloppel G., Zhang L. et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas* 2010;39:549–54.
39. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T. et al. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2009;38:849–66.
40. Kamisawa T., Egawa N., Nakajima H. et al. Extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:904–7.
41. Kamisawa T., Funata N., Hayashi Y. et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38:982–4.

42. Kamisawa T., Nakajima H., Egawa N. et al. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatol* 2006;6:132–7.
43. Kamisawa T., Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006;41:613–25.
44. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T. et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol* 2006;41:626–31.
45. Zamboni G., Luttes 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;445:552–63.
46. Park D.H., Kim M.H., Chari S.T. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58:1680–9.
47. Kamisawa T., Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:3948–55.
48. Chari S.T., Takahashi N., Levy M.J. et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;10:1097–103.
49. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T. et al. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis. I: Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2010;45:249–65.
50. Kamisawa T., Takuma K., Egawa N. et al. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4:401–9.
51. Raina A., Krasinskas A.M., Greer J.B. et al. Serum immunoglobulin G fraction 4 levels in pancreatic cancer: elevations not associated with autoimmune pancreatitis. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:48–53.
52. Ghazale A., Chari S.T., Smyrk T.C. et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1646–53.
53. Kamisawa T., Shimosegawa T., Okazaki K. et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58:1504–7.
54. LaRusso N.F., Wiesner R.H., Ludwig J. et al. Current concepts. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1984;310:899–903.
55. Wiesner R.H., Grambsch P.M., Dickson E.R. et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factor and survival analysis. *Hepatology* 1989;10:430–6.
56. Kamisawa T., Takuma K., Anjiki H. et al. Sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis differs from primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:2357–60.
57. Hamano H., Kawa S., Uehara T. et al. Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating hilar cholangiocarcinoma: part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? *Gastrointest Endosc* 2005;62:152–7.
58. Hayashi K., Nakazawa T., Ohara H. et al. Autoimmune sclerosing cholangiopancreatitis with little pancreatic involvements by imaging findings. *Hepatogastroenterology* 2007;54:2146–51.
59. Nishino T., Oyama H., Hashimoto E. et al. Clinicopathological differences between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2007;42:550–9.
60. Alderlieste Y.A., Elzen B.D.J., Rauws E.A.J. et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: one variant of immunoglobulin G4-related systemic disease. *Digestion* 2009;79:220–8.
61. Björnsson E., Chari S., Sliveira M. et al. Primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G4: clinical characteristics and response to therapy. *Am J Ther* (in press).
62. Mikulicz J. Über eine eigenartige symmetrische erkrankung der thränen- und mundspeicheldrüsen. In: Billroth T., ed. Beiträge zur chirurgie festschrift gewidmet. Stuttgart: Ferdinand Enke, 1892;610–30.
63. Симонова М.В., Васильев В.И., Корнилова Н.Н. и др. Дифференциальная диагностика болезни Микулича и болезни Шегрена. *Стоматология* 1988;3:71–3.
64. Mikulicz J. Concerning a peculiar symmetrical disease of the lacrimal and salivary glands. *Modern Classics* 1937–1938;2:165–86.
65. Morgan W.S., Castleman B. A clinicopathologic study of Mikulicz's disease. *Am J Pathol* 1953;29:471–503.
66. Васильев В.И., Пальшина С.Г., Симонова М.В. и др. Первый опыт использования ритуксимаба в терапии болезни Микулича. *Тер арх* 2010;6:62–6.
67. Sjögren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis Sicca (Keratitis filiformis bei Hypofunktion der Tranendrüsen). *Acta Ophthalmol* 1933(Suppl. II):1–151.
68. Morgan W.S. The probable systemic nature of Mikulicz's disease and its relation to Sjogren's syndrome. *N Engl J Med* 1954;251:5–10.
69. MacLean H., Ironside J.W., Cullen J.F., Butt Z. Mikulicz syndrome and disease: 2 case reports high-lighting the difference. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1993;71:136–41.
70. Yamamoto M., Harada S., Ohara M. et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:227–34.
71. Yamamoto M., Takahashi H., Ohara M. et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 2006;16:335–40.
72. Kubota K., Wada T., Kato S. et al. Highly active state of autoimmune pancreatitis with Mikulicz's disease. *Pancreas* 2010;39:e6–e10.
73. Küttner H. Über entzündliche tumoren der submaxillarspeicheldrüse. *Beitr Klin Chir* 1896;15:815–34.
74. Chan J.K. Kuttner tumor (chronic sclerosing sialadenitis) of the submandibular gland: an underrecognized entity. *Adv Anat Pathol* 1998;5:239–51.
75. Chow T.L., Chan T.T., Choi C.Y., Lam S.H. Kuttner's tumour (chronic sclerosing sialadenitis) of the submandibular gland: a clinical perspective. *Hong Kong Med J* 2008;14:46–9.
76. Harrison J.D., Epivatianos A., Bhatia S.N. Role of microliths in the aetiology of chronic submandibular sialadenitis: a clinicopathological investigation of 154 cases. *Histopathology* 1997;31:237–51.
77. Rasanen O., Jokinen K., Dammert K. Sclerosing inflammation of the submandibular salivary gland (Kuttner tumour): a progressive plasmacytic ductitis. *Acta Otolaryngol* 1972;74:297–301.
78. Isacson G., Isberg A., Haverling M., Lundquist P.G. Salivary calculi and chronic sialoadenitis of the submandibular gland: a radiographic and histologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984;58:622–7.
79. Tiemann M., Teymoortash A., Schrader C. et al. Chronic sclerosing sialadenitis of the submandibular gland is mainly due to a T lymphocyte immune reaction. *Mod Pathol* 2002;15:845–52.
80. Kamisawa T., Nakajima H., Hishima T. Close correlation between chronic sclerosing sialadenitis and immunoglobulin G4. *Intern Med J* 2006;36:527–9.
81. Takano K.I., Yamamoto M., Takahashi H. et al. Clinicopathologic similarities between Mikulicz disease and Küttner tumor. *Am J Otolaryngol* 2009 Oct 30 [Epub. ahead of print].
82. Jacobs D., Galetta S. Diagnosis and management of orbital pseudotumour. *Curr Opin Ophthalmol* 2002;13:347–51.
83. Mombaerts I., Goldschmeding R., Schlingemann R.O., Koornneef L. What is orbital pseudotumour? *Surv Ophthalmol* 1996;41:66–78.

84. Rootman J., Nugent R. The classification and management of acute orbital pseudotumours. *Ophthalmology* 1982;89:1040–8.
85. Shikishima K., Kawai K., Kitahara K. Pathological evaluation of orbital tumours in Japan: analysis of a large case series and 1379 cases reported in the Japanese literature. *Clin Exp Ophthalmol* 2006;34:239–44.
86. Yuen S.J.A., Rubin P.A.D. Idiopathic orbital inflammation: ocular mechanisms and clinicopathology. *Ophthalmol Clin North Am* 2002;15:121–6.
87. Leone C.R. Jr, Lloyd W.C. 3rd. Treatment protocol for orbital inflammatory disease. *Ophthalmology* 1985;92:1325–31.
88. Orcutt J.C., Garner A., Henk J.M. et al. Treatment of idiopathic inflammatory orbital pseudotumours by radiotherapy. *Br J Ophthalmol* 1983;67:570–4.
89. Rootman J., McCarthy M., White V. et al. Idiopathic sclerosing inflammation of the orbit. A distinct clinicopathologic entity. *Ophthalmology* 1994;101:570–84.
90. Abramovitz J.N., Kasdon D.L., Sutula F. et al. Sclerosing orbital pseudotumour. *Neurosurgery* 1983;12:463–8.
91. Weissler M.C., Miller E., Fortune M.A. Sclerosing orbital pseudotumour: a unique clinicopathologic entity. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98:496–501.
92. McCarthy J.M., White V.A., Harris G. et al. Idiopathic sclerosing inflammation of the orbit: immunohistologic analysis and comparison with retroperitoneal fibrosis. *Mod Pathol* 1993;6:581–7.
93. Swamy B.N., McCluskey P., Nemet A. Idiopathic orbital inflammatory syndrome: Clinical features and treatment outcomes. *Br J Ophthalmol* 2007;91(12):1667–70.
94. Kamisawa T., Yoshiike M., Egawa N. et al. Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from a long-term follow-up study. *Pancreatology* 2005;5:234–8.
95. Chari S.T., Smyrk T.C., Levy M.J. et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1010–6.
96. Wakabayashi T., Kawaura Y., Satomura Y. et al. Long-term prognosis of duct-narrowing chronic pancreatitis: strategy for steroid treatment. *Pancreas* 2005;30:31–9.
97. Kubota K., Iida H., Fujisawa T. et al. Clinical factors predictive of spontaneous remission or relapse in cases of autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2007;66:1142–51.
98. Park D.H., Kim M.H., Chari S.T. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58:1680–9.
99. Kamisawa T., Chung J.B., Irie H. et al. Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis (KOKURA 2007). *Pancreas* 2007;35:281–4.
100. Ito T., Nishimori I., Inoue N. et al. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 2007;42(Suppl. 18):50–8.
101. Ko S.B., Mizuno N., Yatabe Y. et al. Corticosteroids correct aberrant CFTR localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;138:1988–96.
102. Kamisawa T., Shimosegawa T., Okazaki K. et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58:1504–7.
103. Kamisawa T., Okazaki K., Kawa S. et al. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol* 2010;45:471–7.
104. Kim H.M., Chung M.J., Chung J.B. Remission and relapse of autoimmune pancreatitis: focusing on corticosteroid treatment. *Pancreas* 2010;39:555–60.
105. Pannala R., Chari S.T. Corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58:1438–9.
106. Hirano K., Tada M., Isayama H. et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007;56:1719–24.
107. Church N.I., Pereira S.P., Deheragoda M.G. et al. Autoimmune pancreatitis: clinical and radiological features and objective response to steroid therapy in a UK series. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2417–25.
108. Khosroshahi A., Bloch D.B., Deshpande V., Stone J.H. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthr Rheum* 2010;62:1755–62.
109. Pennisi A., Li X., Ling W. et al. The proteasome inhibitor, bortezomib suppresses primary myeloma and stimulates bone formation in myelomatous and nonmyelomatous bones in vivo. *Am J Hematol* 2009;84:6–14.
110. Khan M.L., Colby T.V., Viggiano R.W., Fonseca R. Treatment with bortezomib of a patient having hyper IgG4 disease. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:217–9.