

# Роль IgG4 у розвитку деяких аутоімунних захворювань

Я. М. Телекі, Л. М. Гончарук, О. Ю. Оліник, Ю. В. Коханюк

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** IgG4-залежні захворювання, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, аутоімунний панкреатит, патогенез, діагностика.

IgG4 — це підклас імуноглобуліну G. Його роль у процесі розвитку запалення все ще визначається, оскільки важливість протизапальної активності та властивостей IgG4, що індуюють толерантність, нівелюється його патогенною активністю, притаманною нещодавно виявленим IgG4-залежним захворюванням. IgG4 є найменш чисельним з чотирьох підкласів IgG і становить лише близько 5% імуноглобулінів класу IgG в організмі людини. Його унікальні властивості, відмінні від інших IgG, полягають у відсутності впливу на класичний шлях компонентів комплементу і пригнічення утворення великих імунних комплексів [19].

Рівні IgG4 в сироватці крові поступово підвищуються від народження і приблизно до 10 років вони зазвичай досягають рівня дорослих, що ускладнює оцінку показника IgG4 у маленьких дітей. Ізольований дефіцит IgG4 виявляють дуже рідко і частіше він відмічається в поєднанні зі зниженим рівнем інших імуноглобулінів (IgG1, IgG2 або IgA). Існують спостереження (переважно у дітей), які свідчать про те, що у разі дефіциту IgG4 виникають рецидиви респіраторних інфекцій, алергії, кандидозу, хронічної діареї. Недостатній рівень IgG4 також спостерігався у пацієнтів із супутнім запальним захворюванням кишечника. На сьогодні велика увага приділяється гіпергаммаглобулінемії IgG4, яка може виникнути у здорової популяції (у ~5%), хоча клінічні наслідки підвищення концентрації в сироватці крові серед здорового населення ще не доведені [13].

IgG4 приписують протизапальну роль (наприклад відповідь на паразитарні інфекції та алергії), а також пов'язують з потенційно патогенною роллю в розвитку аутоімунних захворювань і з відповіддю на біологічне лікування або розвиток раку [15].

Такі різноманітні уявлення про роль IgG4 в імунних процесах пов'язані з його специфікою та можливостями, відмінними від інших молекул IgG. Протягом багатьох років проводили аналіз властивостей IgG4. Виявлено його життєво важливу роль при ряді аутоімунних захворювань, а саме: аутоімунному панкреатиті (АІП) [1], системних захворюваннях сполучної тканини [3, 4], органів дихання [2], а також таких хворобах, як пемфігус, бульозний

пемфігоїд, ідіопатичний мембранозний гломеруло-нефрит або міастенія. Крім того, відомий його зв'язок з паразитарними інфекціями [21]. Також було відзначено важливість IgG4 у перебігу деяких новоутворень, наприклад, холангіокарциноми або меланоми [18]. Однак саме відкриття IgG4-залежних захворювань (IgG4-ЗЗ) викликало більш широкий інтерес до цього підкласу імуноглобулінів серед науковців, імунологів та клініцистів багатьох спеціальностей [14].

Патогенез до кінця незрозумілий, патогенетична роль IgG4 продовжує обговорюватися. IgG4 — це бівалентний блокувальний імуноглобулін, який не фіксує комплемент, не зв'язується з Fc $\gamma$ -рецепторами та виступає найчастіше як імуномодулятор, а не як запальне антитіло. Концентрація IgG4 у здорової людини становить у середньому 0,35–0,51 мг/мл та до 4% загального вмісту всіх підкласів імуноглобулінів класу G [2]. Захворювання має ознаки як аутоімунної, так і алергічної патології.

Хвороби, пов'язані з IgG4, утворюють постійно зростаючу групу фіброзапальних захворювань з особливими клінічними ознаками, такими як псевдопухлини, сториформний фіброз, облітеруючий флебіт та ураження органів. Їх основною гістопатологічною ознакою є наявність інфільтрації плазматичними клітинами та еозинофілами, що продукують IgG4.

Запальні інфільтрати, які включають IgG4-позитивні плазматичні клітини, ймовірно, активують міофібробласти і призводять до формування сториформного фіброзу, характерного для IgG4. Учені припускають, що перебіг запального процесу з активацією В-клітин і фіброзу (міофібробластів) може відбуватися одночасно [13]. Також можна очікувати зміни гістопатологічної картини з часом — від переважання клітинної інфільтрації до слабкоклітинної картини з домінуванням фіброзу. E. Della-Torre і співавтори [6] виявили, що В-клітини пацієнтів з IgG4-ЗЗ продукують профібротичну молекулу PDGF-В і стимулюють вироблення колагену фібробластами. Ці В-клітини також експресували ферменти, такі як LOXL2, що беруть участь у ремоделюванні позаклітинного матриксу. Також ці

дослідники показали, що В-клітини продукують хемотаксичні фактори CCL-4, CCL-5 і CCL-11 та індукують вироблення цих же хемокінів активованими фібробластами. У цитованій роботі автори дійшли висновку, що плазмобластам притаманні профібротичні властивості [6].

При IgG4-33 виявляють облітерацію венонних судин з їх запаленням, тобто лімфоплазмоцитарною інфільтрацією їх стінок. Оклюзія цих судин без запалення в судинній стінці не є ключем для діагностики IgG4-33 [7]. Артерії менш схильні до запалення при IgG4-33. Їх запалення, коли воно виникає, не є некротичним, що важливо для диференціальної діагностики. Артеріїт може супроводжуватися ретроперитонеальним фіброзом, ураженням легень і серця або АІП. Згідно з класифікаційними критеріями IgG4-33, співвідношення IgG4-позитивних плазматичних клітин до загальної кількості IgG-плазматичних клітин має перевищувати 40% [22]. Ця група включає АІП, захворювання нирок, пов'язані з IgG4, або фіброз заочеревинного простору, пов'язаний з IgG4 (хвороба Ормонда) [20]. Заочеревинний фіброз спочатку називався хворобою Ормонда на честь Джона Ормонда, американського уролога, який описав два випадки цієї патології в 1948 році. Однак перший зареєстрований випадок було задокументовано французьким урологом Хоакіном Альбарраном у 1905 році. Це відносно рідкісний імуніопосередкований стан, що характеризується хронічним прогресуючим периаортальним запальним і фіброзним процесом у заочеревинному просторі, який може призвести до здавлення заочеревинних структур, таких як сечоводи, аорта та порожниста вена. Ретроперитонеальний фіброз може характеризуватися безсимптомним перебігом, але зазвичай проявляється тупим болем або дискомфортом у животі, спині, боці або в паховій ділянці. Додаткові загальні неспецифічні ознаки включають гіпертензію та певний ступінь азотемії. Лікування передусім передбачає медикаментозну терапію, наприклад стероїди, хоча в деяких випадках може знадобитися хірургічне втручання [8].

Визначення рівня IgG4 в сироватці крові може бути корисним для діагностики та оцінки активності захворювань, однак його ключова роль у їх патогенезі викликає сумніви. Підвищений рівень IgG4 більше не вважається обов'язковою умовою для встановлення діагнозу IgG4-33, оскільки значна частина пацієнтів з такою патологією мають нормальні показники IgG4 в сироватці крові.

### **Дослідники визначили критерії виключення, які слід враховувати [22]:**

#### *клінічні:*

- гарячка: температура тіла  $>38^{\circ}\text{C}$ , що рецидивує, за відсутності клінічних ознак інфекції;
- відсутність відповіді на глюкокортикоїди в дозі принаймні 40 мг/добу преднізону (приблизно 0,6 мг/кг/добу) упродовж 4 тижнів;

#### *серологічні:*

- лейкопенія та тромбоцитопенія без альтернативного пояснення;
- еозинофілія периферичної крові  $>3000\text{ мм}^3$ ;

- наявність антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (antineutrophil cytoplasmic antibodies — ANCA);
- наявність антиядерних антитіл анти-Ro, анти-La, до нативної ДНК, RNP або Sm, антисинтетазні антитіла (наприклад анти-Jo1), до топоізомерази III (Scl-70). Не включає аутоантитіла з низькою специфічністю, такі як ревматоїдний фактор, антиядерні антитіла (скринінг-тест), антимитохондріальні антитіла, антитіла до гладких м'язів та антифосфоліпідні антитіла;
- кріоглобулінемія;

#### *радіологічні:*

- типові радіологічні зміни, характерні для онкологічних захворювань або інфекцій, які недостатньо досліджені;
- швидке радіологічне прогресування;
- аномалії трубчастих кісток, які відповідають хворобі Ердегейма — Честера: мультифокальні остеосклеротичні ураження трубчастих кісток;
- спленомегалія:  $>14\text{ см}$  за відсутності інших причин;

#### *гістопатологічні:*

- клітинні інфільтрати з підозрою на злоякісну пухлину, які недостатньо досліджені;
- маркери, пов'язані із запальною міофібробластичною пухлиною;
- виражене нейтрофільне запалення;
- некротичний васкуліт;
- виражений некроз (особливо зональний некроз);
- первинне гранулематозне запалення;
- ознаки, типові для захворювань, пов'язаних із порушеннями макрофагів / гістіоцитів;

#### *виключення специфічних захворювань:*

- мультицентрична хвороба Кастремана;
- хвороба Крона;
- виразковий коліт;
- тиреоїдит Хашимото.

### **Критерії включення**

*Початковий критерій:* клінічне або радіологічне ураження типового органа (підшлункової залози, слинних залоз, слізних залоз, жовчних проток, очниць, нирок, легень, аорти, заочеревинного простору, мозкових оболонки) або гістологічні докази запального процесу, що супроводжується лімфоплазматичним інфільтратом неуточненої етіології в одному із цих органів.

Класифікація IgG4-33 включає 8 доменів критеріїв включення («характерне клінічне або рентгенологічне ураження типового органу, наприклад, підшлункової залози, слинних залоз, жовчних проток, орбіт, нирок, легень, аорти, заочеревинного простору, пахіменінгіт, або щитоподібної залози (тиреоїдит Ріделя), чи патологоанатомічне підтвердження запального процесу, що супроводжується лімфоплазматичним інфільтратом неясної етіології в одному із цих органів») та критерії виключення (перелічені вище). Наявність специфічних ознак визначалася певною кількістю балів. Якщо критерії виключення відсутні, а загальна сума балів

критеріїв включення становить  $\geq 20$  може бути діагностовано Ig-G4-33.

На думку дослідників, нові критерії для IgG4-33 не призначені для прямого використання у клінічній практиці з метою встановлення діагнозу. Якщо пацієнту вже встановлено клінічний діагноз IgG4-33, то невідповідність усім класифікаційним критеріям не має бути перешкодою для призначення лікування. Ці критерії слугують додатковим інструментом у випадках, коли є підозра на IgG4-залежну патологію.

В останніх дослідженнях автори висувають низку потенційних нових біомаркерів для IgG4-33. Зокрема, запропоновано використовувати сироватковий та тканинний IgG2, а також розчинний рецептор інтерлейкіну-2 (soluble interleukin-2 receptor – sIL2R) для оцінки інтенсивності запалення. Крім того, ліганд хемокіну 18 (C-C motif chemokine ligand 18 – CCL18) може бути застосований для визначення ступеня фіброзу. Рівень IgG4<sup>+</sup>-плазмоцитів також розглядається як перспективний маркер для діагностики, моніторингу перебігу захворювання та оцінки ефективності лікування [11].

Гіперекспресія Toll-подібних рецепторів 7 (Toll like receptor 7 – TLR-7) при IgG4-33 була пов'язана зі стимуляцією макрофагів 2-го типу до вироблення інтерлейкіну-33, який активує Th2-відповідь. Це дозволяє вважати рівень TLR-7 потенційним біомаркером активації Th2-шляху та запальної відповіді.

При АІП, пов'язаному з IgG4-33, було виявлено підвищення рівня сироваткового ламініну 511-E8 у порівнянні зі здоровими особами [17]. Подібний ефект спостерігався і щодо сироваткового галектину-3, який відіграє ключову роль у розвитку фіброзу при IgG4-33 та ідіопатичному легеневому фіброзі.

Історія відкриття IgG4-33 починається з першого опису зв'язку підвищеної концентрації IgG4 в сироватці крові з клінічними ознаками АІП, зробленого Н. Намапо та співавторами у 2001 році [9]. Японські дослідники виявили зв'язок між рівнем сироваткового IgG4 і так званим лімфоплазмочитарним панкреатитом [12]. Дійсно, АІП 1-го типу сьогодні вважається найчастішим проявом IgG4-33 – поліорганної фіброзно-запальної патології, яка характеризується щільним лімфоплазмочитарним інфільтратом та сториформним фіброзом в уражених органах, що, як правило, стосується чоловіків похилого віку. АІП 2-го типу виділили в окрему категорію на початку 2000-х років після визнання іншого патологічного сценарію, що характеризується нейтрофільною інфільтрацією в просвіті та епітелії міжчасточкових проток, – знахідка, позначена як «гранулоцитарне ураження епітелію» [12]. На відміну від АІП 1-го типу, АІП 2-го типу обмежується підшлунковою залозою і розвивається, як правило, у молодих пацієнтів без переважаючої статі.

Детальніше про критерії можна дізнатися, зокрема, у роботах Н. Б. Губергріц [1]. Наразі перелік IgG4-33 продовжує розширюватися. Цікаво, що протягом багатьох років хвороба Микулича – наразі визнана клінічним проявом IgG4-33 – вважалася формою первинного синдрому Шегрена (ПСШ).

Його описав польський хірург Ян Микулич-Радецький у 1888 році, симптоми захворювання включали сіаладеніт і дакріоаденіт зі збільшенням слинних і слізних залоз [14]. Іншим прикладом ізольованого ураження піднижньощелепної залози є хронічний склерозуючий сіаладеніт, відомий як пухлина Кутнера (хронічний склерозуючий сіаладеніт), який також класифікується як прояв IgG4-33. Він розвивається без залучення інших слинних залоз, що є одним з елементів, що відрізняє його від ПСШ, за якого характерною ознакою є залучення привушної та підщелепної залоз [10]. Підвищена концентрація IgG4 в сироватці крові є загально визнаною імунологічною детермінантою IgG4-33, тоді як у разі ПСШ представлені різні залежності – як зниження, так і, в деяких дослідженнях, підвищення концентрації цього імуноглобуліну.

Останні дослідження вказують на підвищення рівня IgG4 при деяких васкулітах, особливо при еозинофільному гранулематозі з поліангіїтом – раніше відомому як синдром Черджа – Стросс – і при гранулематозі з поліангіїтом (раніше – синдром Вегенера), пов'язаному з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies – c-ANCA) [5].

В останні роки було піднято питання про важливість підкласу IgG4 при ревматоїдному артриті (РА). Виявлено підвищення концентрації цього імуноглобуліну у хворих на РА порівняно з контрольною групою. Серед антитіл до циклічних цитрулінованих пептидів (anti-citrullinated peptide antibody – АСРА) рівень IgG4 перевищував IgG2 і IgG3, а серед імуноглобулінів G, що належать до класу ревматоїдного фактора, рівень IgG4 поступався лише IgG1. Припускають, що персистуюча аутоіммунна стимуляція при активному перебігу РА дає поштовх до продукції IgG4. Цей огляд показує, що IgG4 є багатообіцяльним біомаркером активності захворювання та має тенденцію до зниження у відповідь на хворобомодифікуювальну терапію. Таким чином, IgG4 може слугувати альтернативним методом при РА для оцінки тяжкості захворювання пацієнтів. Існує кілька теорій щодо прозапальної ролі IgG4. Для обґрунтування цих гіпотез необхідні подальші дослідження [16].

Таким чином, дисбаланс між IgG4 та іншими класами або підкласами імуноглобулінів, залежно від того, як він сформований і за якого захворювання виникає, може призвести до різних наслідків, схилиючи клінічну картину в бік пригнічення запалення або його активації, наприклад, при алергічних захворюваннях роль IgG4 є сильно інгібувальною та захисною, а при IgG4-33 IgG4 є індикатором запалення та неконтрольованого фіброзу (однак, загальна роль IgG4 як *такого* при IgG-33 є незрозумілою) [14].

Нещодавнє відкриття IgG4-33 привернуло увагу до IgG4 і підвищило інтерес до вивчення його участі в ревматичних та аутоіммунних захворюваннях. Чим більше ми дізнаємося про IgG4, тим більше зростатиме потреба враховувати його наявність у діагностичному та терапевтичному процесі.

## Список літератури

1. Губергріц Н. Б. Коментарі до Європейських рекомендацій щодо IgG4-асоційованих гастроентерологічних захворювань. Вісник клубу панкреатологів. 2023; 2: 39–43. <https://doi.org/10.33149/vkr.2023.02.07>
2. Рекалов Д. Г., Данюк Ю. Клінічний випадок IgG4-асоційованого ураження органів дихання та вибір оптимальної лікувальної стратегії. Український ревматологічний журнал. 2019; 78(4): 37–42. <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.78.12994>.
3. Христин Т. М., Телекі Я. М., Гонцарюк Д. О та ін. Хронічний панкреатит: клінічно-патогенетичні особливості розвитку поєднання деяких захворювань та методи медикаментозної корекції. Чернівці; 2022. 584 с.
4. Яременко О. Б., Коляденко Д. І., Петелицька Л. Б. IgG4-залежне захворювання: сучасний стан проблеми й опис клінічного випадку. Український ревматологічний журнал. 2019; 1: 10–19. [https://nbuv.gov.ua/UJRN/Urj\\_2019\\_1\\_3](https://nbuv.gov.ua/UJRN/Urj_2019_1_3).
5. Chakraborty R. K., Aeddula N. R. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) [Updated 2024 Sep. 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537099/>.
6. Della-Torre E., Rigamonti E., Perugino C. et al. B lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145(3): 968–981.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.07.004>.
7. Deshpande V., Zen Y., Chan J. et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012; 25: 1181–92. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.72>.
8. Engelskjerd J. S., Leslie S. W., LaGrange C. A. Retroperitoneal fibrosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 29494016.
9. Hamano H., Kawa S., Horiuchi A. et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *NEJM.* 2001; 344(10): 732–738. <https://doi.org/10.1056/nejm200103083441005>.
10. Kamiński B., Błochowiak K. Mikulicz's disease and Küttner's tumor as manifestations of IgG4-related diseases: a review of the literature. *Reumatologia.* 2020; 58: 243–50. <https://doi.org/10.5114/reum.2020.98437>.
11. Karim A. F., Eurelings L. E., Bansie R. D. et al. Soluble interleukin-2 receptor: a potential marker for monitoring disease activity in IgG4-related disease. *Mediators Inflamm.* 2018; 1–6. <https://doi.org/10.1155/2018/6103064>.
12. Lanzillotta M., Vujasinovic M., Löhr J. M. et al. Update on autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *United European Gastroenterol J.* 2025; 13(1): 107–115. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12738>.
13. Maslinska M., Dmowska-Chalaba J., Jakubaszek M. The role of IgG4 in autoimmunity and rheumatic diseases. *Front Immunol.* 2022; 12: 787422. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.787422>.
14. Maslinska M., Kostyra-Grabczak K. Immunoglobulin G4 in primary Sjögren's syndrome and IgG4-related disease — connections and dissimilarities. *Front Immunol.* 2024; 15: 1376723. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1376723>.
15. Rispens T., Huijbers M. G. The unique properties of IgG4 and its roles in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2023; 23: 763–78. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00871-z>.
16. Sakthiswary R., Shaharir S. S., Wahab A. A. Frequency and clinical significance of elevated IgG4 in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Biomedicines.* 2022; 10(3): 558. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030558>.
17. Shiokawa M., Kodama Y., Sekiguchi K. et al. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. *Sci Transl Med.* 2018; 10(453): eaaq0997. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaq0997>.
18. Tang H., Yang H., Zhang P. et al. Malignancy and IgG4-related disease: the incidence, related factors and prognosis from a prospective cohort study in China. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 4910. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61585-z>.
19. Trampert D. C., Hubers L. M., van de Graaf S. et al. On the role of IgG4 in inflammatory conditions: lessons for IgG4-related disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018; 1864(4 Pt B): 1401–1409. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.07.038>.
20. Trypilka S., Yehudina Y. A clinical case of the retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease) in rheumatology practice. *PAIN, JOINTS, SPINE.* 2021; 11(1): 42–49. <https://doi.org/10.22141/2224-1507.11.1.2021.226909>.
21. Turner J. D., Faulkner H., Kamgno J. et al. Allergen-specific IgE and IgG4 are markers of resistance and susceptibility in a human intestinal nematode infection. *Microbes Infect.* 2005; 7(7–8): 990–6. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2005.03.036>.
22. Wallace Z. S., Naden R. P., Chari S. et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72(1): 7–19. <https://doi.org/10.1002/art.41120>.

**UA Роль IgG4 у розвитку деяких аутоімунних захворювань****Я. М. Телекі, Л. М. Гончарук, О. Ю. Оліник, Ю. В. Коханюк**

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

**Ключові слова:** IgG4-залежні захворювання, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена, аутоімунний панкреатит, патогенез, діагностика.

Стаття присвячена аналізу ролі імуноглобуліну G4 (IgG4) у розвитку деяких аутоімунних захворювань. Автори розглядають IgG4 як унікальний підклас імуноглобулінів, що характеризується протизапальними та імуномодулювальними властивостями. Продемонстровано, що дисбаланс між IgG4 та іншими класами або підкласами імуноглобулінів може призвести до різних наслідків, схиляючи клінічну картину в бік пригнічення запалення або його активації. Захворювання, пов'язані з IgG4, утворюють постійно зростаючу групу фіброзапальних хвороб з особливими клінічними ознаками: псевдопухлини, сториформний фіброз, облітеруючий флебіт. У статті детально описано патогенез захворювань, пов'язаних із IgG4, зокрема аутоімунного панкреатиту, синдрому Шегрена, системного червоного вовчака та ревматоїдного артриту.

Захворювання, асоційовані з IgG4, утворюють групу фіброзно-запальних хвороб, що характеризуються інфільтрацією плазматичних клітин і сториформним фіброзом. Особливу увагу приділено механізмам активації В-клітин, що продукують профібротичні молекули, а також ролі IgG4 у стимуляції фіброзу та запалення. Автори вказують, що підвищення рівня IgG4 в сироватці крові не завжди корелює з клінічною активністю захворювань. Обговорюються сучасні діагностичні критерії IgG4-залежних хвороб, включаючи гістопатологічні та радіологічні ознаки, а також критерії виключення. У статті наведено результати останніх досліджень, у яких висуваються нові біомаркери для діагностики та моніторингу цих захворювань.

Також розглянуто роль IgG4 в ревматологічній практиці, зокрема при ревматоїдному артриті. Автори підкреслюють, що IgG4 може бути перспективним біомаркером активності хвороби та ефективності лікування. У статті наголошується на необхідності подальших

досліджень для розширення розуміння механізмів дії IgG4 та його ролі в розвитку аутоімунних і ревматичних захворювань.

**EN Role of IgG4 in the development of certain autoimmune diseases****Y. M. Teleki, L. M. Honcharuk, O. Yu. Olinyk, Yu. V. Koshanyuk**

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

**Key words:** IgG4-related diseases, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, autoimmune pancreatitis, pathogenesis, diagnostics.

This article analyzes the role of immunoglobulin G4 (IgG4) in the development of certain autoimmune diseases. The authors present IgG4 as a unique subclass of immunoglobulins characterized by anti-inflammatory and immunomodulatory properties. It has been demonstrated that an imbalance between IgG4 and other classes or subclasses of immunoglobulins can lead to various consequences, tilting the clinical picture towards suppression of inflammation or its activation. IgG4-related diseases form an ever-growing group of fibroinflammatory diseases with specific clinical features: pseudotumours, storiform fibrosis, and obliterative phlebitis. The article provides a detailed description of the pathogenesis of IgG4-associated diseases, including autoimmune pancreatitis, Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis.

IgG4-related diseases represent a group of fibroinflammatory conditions characterized by plasma cell infiltration and storiform fibrosis. Particular attention is given to the mechanisms of B-cell activation, which produce profibrotic molecules, and the role of IgG4 in promoting fibrosis and inflammation. The authors note that elevated serum IgG4 levels do not always correlate with clinical disease activity. The article discusses modern diagnostic criteria for IgG4-related diseases, including histopathological and radiological signs, as well as exclusion criteria. Recent research findings are presented, highlighting new biomarkers for diagnosing and monitoring these diseases.

The role of IgG4 in rheumatological practice, particularly in rheumatoid arthritis, is also examined. The authors emphasize that IgG4 may serve as a promising biomarker for disease activity and treatment efficacy. The article underscores the need for further research to deepen the understanding of IgG4 mechanisms and its role in the development of autoimmune and rheumatic diseases.

# Злоякісні пухлини підшлункової залози: стан проблеми та шляхи розвитку в Україні

Ю. В. Думанський<sup>1</sup>, О. Ю. Столярова<sup>2</sup>, А. С. Мусаєв<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології імені Р. Є. Кавецького Національної академії наук України, Київ, Україна

<sup>2</sup>Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна

**Ключові слова:** рак підшлункової залози, захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічних закладів, шляхи підвищення ефективності лікування в Україні.

## Вступ

На сьогодні стратегія розвитку клінічної онкології — це по суті загальнонаціональна проблема, що потребує значних зусиль для її вирішення, а отже, має бути невід'ємною частиною комплексної національної стратегії в галузі охорони здоров'я [10]. Повною мірою це стосується і раку підшлункової залози (РПЗ), який абсолютно переважає серед злоякісних пухлин біліопанкреатодуоденальної зони.

Про що говорить статистика? У країнах, що належать до Південної Європи, Азіатсько-Тихоокеанського регіону, захворюваність загалом є невисокою і становить близько 2,5–6,0 випадку на 100 тис. населення, серед мешканців США не європейської раси, у регіонах Північної Європи цей показник є значно вищим — 11,0–13,0 випадку. Як свідчать узагальнені дані, середній вік чоловіків, які вперше захворіли, — 60–65 років, жінок — близько 67–69 років. В Україні, згідно з останніми статистичними даними [9], у 2022 році зареєстровано 3592 випадки первинного захворювання (1863 чоловіків та 1729 жінок).

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті за останні 15–20 років у діагностиці та лікуванні пацієнтів із цією патологією, в цілому безпосередні та віддалені результати залишають бажати кращого. Причин, що призводять до таких плачевних результатів, можна навести досить багато.

Насамперед слід зазначити, що РПЗ — це захворювання з вкрай високим потенціалом злоякісності, тому показник, що характеризує відношення числа вперше захворілих до померлих за рік, наближається в більшості країн світу до одиниці. У зв'язку із цим дані щодо смертності забезпечують фактично таку ж саму, а частіше навіть більш точну інформацію стосовно захворюваності, тому в багатьох дослідженнях з епідеміології РПЗ використовуються саме дані про смертність. Наприклад, якщо розглядати показники смертності в США в різні часові інтервали, з початку ХХ століття і до сьогодні, то можна відзначити певні закономірності. Показники смертності, починаючи з 20-х років минулого століття, у США поступово підвищувалися і для чоловіків

європейської раси досягли піку в 1971–1974 роках, становивши 12 випадків на 100 тис. населення. Для чоловіків-афроамериканців пік смертності настав на 10 років пізніше, досягнувши показника 14,0 на 100 тис. населення [11, 14]. Не слід забувати і про те, що у період 2007–2017 років у світі смертність від усіх злоякісних новоутворень (ЗН) зросла майже на 25%. До 2019 року рак був причиною понад 30% смертей у Західній Європі, що робить його другою причиною смерті. Таке зростання рівня захворюваності на злоякісні пухлини більшість дослідників у першу чергу пояснюють старінням населення [12].

Крім того, на результати лікування пацієнтів з РПЗ впливає поширеність пухлинного процесу, яка пов'язана з діагностикою цього тяжкого захворювання. Також значну роль у виникненні злоякісних пухлин цієї локалізації відіграє довкілля, спосіб життя, спадкові фактори.

На жаль, провідною проблемою протиракової боротьби не тільки в Україні, а й у всьому світі є низький рівень своєчасної діагностики раку, виявлення хвороби в занедбаній стадії. У свою чергу, це не дозволяє провести лікування у радикальному обсязі, призводить до необхідності використання дороговартісної терапії. Повною мірою це стосується і РПЗ.

Останніми роками ми все частіше чуємо тези, які визначають стратегію розвитку медицини, її пріоритети. Це стосується й онкології. Основний акцент у таких виступах робиться на інтенсифікації роботи лікаря, підвищенні рівня знань, що базуються на сучасних протоколах лікування, модернізації та забезпеченні лікувальних закладів сучасним обладнанням та новітніми препаратами. Останні значною мірою розширили можливості надання допомоги пацієнтам, у деяких випадках підвищили ефективність терапії. Водночас найбільш важливою причиною незадовільних результатів лікування хворих на РПЗ в Україні є відсутність практичного втілення рекомендацій і методів профілактики, а також низька ефективність програм раннього виявлення цієї патології.

Це призводить до того, що більшість пацієнтів, які вперше потрапляють до спеціалізованих онкологічних лікувальних закладів, мають занедбаний пухлинний процес, що негативно позначається на безпосередніх і особливо віддалених результатах терапії.

**Мета:** аналіз проблеми надання онкологічної допомоги хворим на РПЗ в Україні.

У зв'язку із цим нами було представлено в динаміці основні показники, які характеризують ефективність усіх лікувальних заходів, що стосуються РПЗ. За відповідну точку нами було взято 1995 рік [7].

### Результати та обговорення

Кількість уперше зареєстрованих випадків захворювання на ЗН в Україні в цьому році становила 158 594 особи, або 308,1 на 100 тис. населення. Найвищий рівень захворюваності на онкопатологію зафіксовано серед населення Одеської, Херсонської, Київської областей, м. Севастополь. Загальні показники онкологічної смертності в 1995 році не мали статистично достовірних відмінностей від зареєстрованих в 1993 і 1994 роках. Кількість померлих внаслідок ЗН становила 103 766 осіб, в розрахунку на 100 тис. населення — 200,8.

Уже тоді, у 1995 році, було зрозуміло, що ефективність лікування хворих онкологічного профілю значною мірою залежить від стану діагностичного процесу, тобто своєчасної та якісної діагностики. На жаль, морфологічна ідентифікація пухлин підшлункової залози становила лише 28% відсотків. Як і в минулі роки (1990–1995), у цей період суттєві нарікання викликала якість профілактичних оглядів, які дозволили виявити лише 14,8% серед загальної кількості первинних хворих. А серед пацієнтів з РПЗ цей показник був близьким до нуля.

Що стосується лікування хворих у цілому, то результати виглядають більш ніж плачевно. Спеціальне лікування з використанням усіх видів протипухлинної терапії цього року отримали 56,3% усіх пацієнтів, а радикальне — лише 34,4%. Якщо говорити про окремі локалізації, то тут результати ще гірші. Радикальним лікуванням було охоплено 27,2% хворих на рак прямої кишки і лише 8,3% — на рак шлунка.

У зв'язку з Чорнобильською аварією значну увагу медична громадськість на той час приділяла злоякісним пухлинам тільки деяких локалізацій (щитоподібна залоза, гемобластози). Водночас низький рівень активного виявлення ЗН в цілому суттєво позначився на показниках смертності. Так, у 1995 році в Україні упродовж року після виявлення патології померло 37,9% хворих онкологічного профілю: від 29,5% в Києві до 48,7% в Луганській області. Серед пацієнтів, у яких у 1995 році вперше було виявлено ЗН, 48,2% вже мали III–IV стадії захворювання. При РПЗ цей показник становив більше 79%.

Минуло п'ять років. Що і як змінилося у проблемі, яку ми розглядаємо? Насправді істотних змін практично не сталося [2]. У 1999 році в Україні вперше захворіло на ЗН 156 567 пацієнтів, або 321,4 на 100 тис. населення, кількість померлих від цієї патології дещо зменшилася — 190,5 випадку на 100 тис. Найвища захворюваність відзначалася

в Полтавській, Кіровоградській областях (400,0–375,4), а найвища смертність — у Чернігівській, Донецькій, Київській (223,8–215,6).

Водночас ефективність діагностичних та лікувальних заходів порівняно з 1995 роком помітно знизилася. Про це свідчить однорічна летальність у цілому по Україні — 42,5%. Найбільшу кількість пацієнтів, які не прожили й одного року після встановлення діагнозу, зафіксовано в Луганській, Закарпатській, Чернігівській областях (51,6–48,4%).

Що стосується РПЗ, то в цей період відзначалося стабільне зростання захворюваності як серед чоловіків, так і серед жінок протягом останніх років. Серед чоловічого населення з 1980 до 1999 року цей показник становив 2,5%, а серед жіночого — 2%. На частку РПЗ у загальній структурі захворюваності цього року припадало 3,7% серед чоловіків та 2,9% — серед жінок. Як і в попередній період, у первинних пацієнтів при цій локалізації дуже високою (близько 75%) була занедбаність пухлинного процесу, що виключало проведення радикального лікування.

2005 рік. Що змінилося в питанні ефективності лікування пацієнтів із ЗН в цілому і при РПЗ зокрема [3]? Захворюваність у цьому році становила 163 912 випадків, або 327,9 на 100 тис. населення, смертність у цілому суттєво знизилася — до 177,7. Водночас практично не змінилися показники летальності до року — 36,4%, а також кількість хворих із морфологічним підтвердженням діагнозу — 78,8%. На профілактичних оглядах у цілому було виявлено 22,2% всіх первинних пацієнтів. Що стосується РПЗ, то тут результати діагностики й лікування порівняно із загальними показниками були в цьому році значно гіршими. Кількість померлих практично дорівнювала кількості вперше захворілих (4079–4901 випадок). Найбільшу кількість пацієнтів з РПЗ, які не прожили одного року, зафіксовано в Волинській, Житомирській, Чернігівській, Херсонській областях (94,1–85,2%). Охоплення спеціальним лікуванням було мінімальним у Львівській, Хмельницькій, Вінницькій областях (5,6–11,0%). Найвищу захворюваність зафіксовано в м. Севастополь, Кіровоградській області (16,5–14,0 на 100 тис. населення), найвища смертність відмічалася також у м. Севастополь, Запорізькій, Одеській областях (12,0–10,2). У цей час в онкологічних закладах країни було виконано всього 463 хірургічних втручання, проліковано 707 хворих на РПЗ. Найбільше операцій у 2006 році було проведено в Національному інституті раку — 44,0%, у Донецькому обласному протипухлинному центрі — 66,3%, Херсонському обласному онкологічному диспансері — 64,3%. Післяопераційна смертність при цій патології в Київському обласному онкологічному диспансері зафіксована на рівні 11,5%, у Кримському республіканському онкологічному диспансері — 16,4%, у Львівському обласному онкологічному диспансері — 3,6%.

Минулий п'ятирічний період показав, що результати лікування хворих онкологічного профілю, незважаючи на значне збільшення кількості діагностичної та лікувальної апаратури, а також арсеналу онкопрепаратів, істотно не змінилися.

У 2010 році в Україні було зареєстровано 160 797 нових випадків хвороби, загальний показник становив 349,8 випадків на 100 тис. населення [4]. Кількість померлих від раку склала 84 927 осіб (184,8 на 100 тис.). Найвища захворюваність спостерігалася в м. Севастополь і Кіровоградській області (490,6–426,0), найбільша смертність — у м. Севастополь, Запорізькій, Кіровоградській областях (278,8–210,0 на 100 тис.).

Найбільшу кількість пацієнтів з числа вперше захворілих, які не прожили одного року, зафіксовано в Луганській, Закарпатській, Полтавській областях (40,2–37,6%). На частку пацієнтів з початковими стадіями пухлинного процесу припадало трохи більше половини (51,4%). Істотних змін не відбулося й у показнику, що характеризує кількість хворих, виявлених на профілактичних оглядах (близько 25%). Хірургічне лікування отримали в цьому році тільки 34,2% пацієнтів онкологічного профілю, комбіноване ще менше — 31,8%. Охоплення спеціальним лікуванням було мінімальним у Дніпропетровській і Луганській областях (60,0–63,3%).

Не відрізнялися від попередніх і результати, що стосуються РПЗ. У цьому році було зафіксовано 4806 випадків захворювання, при цьому померло 3950 осіб. На профоглядах було виявлено тільки 3,2% усіх первинних хворих. Морфологічне підтвердження діагнозу було отримано лише у 37,9% з числа вперше виявлених, 73% припадало на III–IV стадії захворювання. Усього комбіноване лікування отримали 6,7% пацієнтів, спеціальне — тільки 25,7%. Не прожили одного року з моменту встановлення діагнозу 77,0% хворих. Найвищим цей показник був у Херсонській, Полтавській, Івано-Франківській областях (89,5–87,4%). Охоплення спеціальним лікуванням було мінімальним у Львівській, Івано-Франківській, Дніпропетровській областях (9,5–12,8%). Найвищу захворюваність зафіксовано в Кіровоградській області і м. Севастополь, (14,7–14,0 випадків на 100 тис. населення), найвищу смертність — у м. Севастополь і Кіровоградській області (12,6–10,0).

Стосовно роботи онкологічних закладів. У зв'язку з високою занедбаністю пухлинного процесу, наявністю у значній кількості пацієнтів захворювань, що є факторами ризику (цукровий діабет, хронічний панкреатит), механічної жовтяниці як прояву раку головки підшлункової залози, у 2010 році було виконано всього 523 хірургічних втручання, проліковано лише 876 хворих на РПЗ. Хірургічна активність при цій патології у Національному інституті раку становила 38,3%, у Донецькому протипухлинному центрі — 52,0%, Кримському республіканському онкологічному диспансері — 72,7%. Незважаючи на те що більшість операцій носили паліативний характер, післяопераційна летальність у деяких лікувальних закладах була дуже високою (Дніпропетровський обласний онкологічний диспансер — 50,0%).

У зв'язку з початком війни у 2014 році, втратою адміністративного контролю над частиною території України, отримання повної інформації, що стосується рівня ураження ЗН, стало неможливим.

Водночас слід зазначити, що більшість показників, які характеризували це питання, не зазнали суттєвих змін порівняно з попередніми роками.

У 2015 році, за уточненими даними [5] Національного канцер-реєстру (НКР) України, показник захворюваності в порівнянні з 2010 р. значно підвищився (375,7 на 100 тис.), показник смертності суттєво не відрізнявся (182,1 на 100 тис. населення). Як і в попередні роки, з урахуванням того, що III–IV стадії захворювання було виявлено більш ніж у 38% пацієнтів, не прожили одного року після встановлення діагнозу більше третини хворих, у яких патологію було виявлено протягом вказаного року. Не змінився і був вкрай низьким відсоток пацієнтів, у яких хворобу діагностували під час профоглядів (25,6%). У цілому з урахуванням усіх ЗН хірургічне лікування отримали тільки 26,3% пацієнтів, комбіноване — лише 21,4%. Найвищу захворюваність відмічали в Кіровоградській і Сумській областях (469,6–435,8 на 100 тис.), найвищу смертність — у Полтавській, Кіровоградській, Сумській, Запорізькій областях (210,8–204,5). Найбільшу кількість пацієнтів, які не прожили одного року після встановлення діагнозу, зафіксовано в Закарпатській, Чернівецькій, Дніпропетровській областях (38,6–34,2%).

Щодо РПЗ, то тут результати, які відображають показники діяльності онкологічної служби в країні, є значно гіршими. На 4399 хворих припадало 3375 померлих, на профоглядах було виявлено тільки 2,7% пацієнтів із цією патологією.

Не прожили одного року з числа вперше захворілих 74,4%. Це пов'язано з великою занедбаністю пухлинного процесу у цього контингенту хворих (I–II стадії — тільки 33,2%). Найбільше хірургічних втручань було проведено в Харківському обласному центрі онкології і Одеському обласному онкологічному диспансері (55,6–45,5%). Водночас в Національному інституті раку цей показник становив лише 21,5% за післяопераційної летальності — 14,8%. Дані, опубліковані в НКР, свідчать про те, що в усіх онкологічних закладах країни в 2016 році у 396 хворих на РПЗ було виконано 445 оперативних втручань.

Слід зазначити, що у вітчизняній клінічній онкології характер лікування завжди визначався його спрямованістю. У звітах, публікаціях у наукових фахових виданнях, під час аналізу клінічних матеріалів у дисертаційних роботах проведено лікування оцінювалося з позицій радикальності. Радикальне — спрямоване на повне видалення пухлинного процесу, паліативне — на зменшення пухлинних вогнищ та затримку росту пухлини, симптоматичне — на усунення лише симптомів захворювання (больових, функціональних, соматичних) [1]. Слід зауважити, що часто відрізнити радикальну терапію від паліативної до того часу, коли буде отримано віддалені результати, дуже складно. Тому радикальний або паліативний характер лікування визначають, виходячи, у першу чергу, зі стадії захворювання, тобто по суті поширеності пухлинного процесу, виявленого під час діагностичних заходів та

лікування [8]. Окрім наведених характеристик, широко використовуються такі визначення, як неоад'ювантна, ад'ювантна та реабілітаційна терапія, які є складовими протоколів радикального лікування. У закордонних публікаціях представлена дещо інша інтерпретація лікувальних характеристик, якої сьогодні дотримуються й українські онкологи. Виділяють зцілювальні (curative) хірургічні втручання, циторедуктивні (debulking), паліативні (palliative) та реконструктивні [13]. Така різниця у визначеннях спричиняє певну плутанину в остаточних характеристиках. Тому, зокрема, за даними НКР зрозуміти, скільки всього було виконано радикальних, паліативних та симптоматичних операцій з приводу РПЗ, дуже складно. Це призводить до певних складнощів в інтерпретації отриманих результатів. Таким чином, оцінювати ці результати можливо лише на підставі загальних показників діяльності онкологічної служби України в різні роки.

2020–2021 роки — це останній період, за який нами було проведено аналіз результатів діяльності онкологічної служби України [6]. У 2020 році відбулося різке зниження рівня захворюваності — на 18,2%, що обумовлено зменшенням кількості звернень за онкологічною допомогою внаслідок пандемії COVID-19. Широкомасштабні воєнні дії на території України в 2022 році теж, безсумнівно, вплинули на роботу багатьох онкологічних закладів, а, відповідно, і на рівень отримання статистичних даних.

У 2020 році загальна кількість зареєстрованих випадків захворювання в країні значно зменшилася (319,5 на 100 тис.), відповідно, зменшилася й кількість померлих пацієнтів (157,7 на 100 тис.). У цей час всі зусилля охорони здоров'я були спрямовані на боротьбу з пандемією. Враховуючи такі обставини, кількість первинних хворих, виявлених на профоглядах, становила лише 17,8%. Інші показники, наведені нами вище, починаючи з 2005 року, практично залишилися незмінними (відсоток хворих, які не прожили одного року з моменту встановлення діагнозу; осіб, які отримали спеціальне, хірургічне та комбіноване лікування; пацієнтів з III–IV стадіями захворювання).

Найбільшу кількість хворих, які не прожили одного року після виявлення хвороби, зафіксовано в Харківській, Тернопільській, Чернігівській областях (37,2–33,9%). Мінімальне охоплення спеціальним лікуванням відмічено в Харківській, Рівненській, Запорізькій областях (62,4–63,1%). Найвищу захворюваність зафіксовано в Кіровоградській, Херсонській, Чернігівській областях (405,6–359,5 випадку на 100 тис.), найвищу смертність відзначали в Кіровоградській, Харківській та Херсонській областях (204,0–194,8).

Тепер щодо результатів лікування РПЗ у 2020–2021 роках, тобто більш ніж через 25 років від відправної точки нашого спостереження [6]. Загальна кількість уперше виявлених випадків протягом року становила 4051. При цьому захворюваність становила 11,4 випадку на 100 тис. населення, а смертність, відповідно, — 8,8. Загальна кількість померлих — 3137. Кількість осіб, що захворіли у 2019–2023 роках

і перебували на обліку в онкологічних закладах — 5888 (чоловіків — 2940, жінок — 2948). На жаль, не прожили одного року з моменту встановлення діагнозу 66,8% первинних хворих, що свідчить, як і раніше, про вкрай високий рівень занедбаності цього захворювання у первинних пацієнтів. По суті, з урахуванням достовірності отриманих статистичних даних, цей показник практично залишився таким самим, як і в попередні роки.

Загалом на I–II стадії захворювання припало лише 26,4% хворих. При цьому морфологічно діагноз було підтверджено тільки у 40,1% пацієнтів, що опосередковано може свідчити про відсоток виконаних хірургічних втручань, за яких було взято «матеріал» для верифікації діагнозу. У цілому впродовж цього року охоплено спеціальним лікуванням лише 29,7% хворих, що теж практично не відрізняється від попередніх років. Причому лише хірургічне лікування отримали 8,6%, а комбіноване і комплексне — 4,7% пацієнтів.

Найбільшу кількість хворих на РПЗ, які не прожили одного року після встановлення діагнозу, зафіксовано в Харківській, Закарпатській, Черкаській областях (78,6–78,0%). У Львівській та Дніпропетровській областях дуже низьким був показник, що відображає охоплення спеціальним лікуванням (17,5–20,2%). Вражають дані щодо Київської області, де цей показник становить 51,3%. Водночас у цьому регіоні частка первинних пацієнтів з IV стадією становила 58,0%, а на профоглядах виявлено тільки 2,0% з усіх хворих на рак цієї локалізації. Найвища захворюваність відмічалася в Кіровоградській, Харківській, Чернігівській областях (16,0–14,4 на 100 тис. населення), найвища смертність — у Чернігівській, Харківській, Черкаській областях (12,6–11,5).

Аналіз конкретних результатів хірургічного лікування хворих на РПЗ в 2021 році свідчить про те, що всього було виконано 789 хірургічних втручань, з них тільки 180 були радикальними (22,8%). Найбільш активними були лікарі в Харківському обласному центрі онкології (31 радикальна операція за летальності 12,9%), у Національному інституті раку (53, за летальності 0%) та Одеському обласному онкологічному диспансері (17, за післяопераційної смертності 5,9%). У всіх інших онкологічних закладах кількість радикальних операцій коливалася від 1 до 13 за рік.

### Висновки

Таким чином, підсумовуючи проведений аналіз, слід, на жаль, констатувати, що суттєвої позитивної динаміки в результатах лікування пацієнтів з РПЗ в Україні за останні 25 років не відбулося. Причин, які призвели до цього, декілька. Безумовно, насамперед це агресивність захворювання, пізні клінічні прояви, низька ефективність методів лікування, що призводить до раннього рецидивування пухлини та появи віддалених метастазів.

Водночас слід зазначити, що велике значення для підвищення ефективності лікування пацієнтів з РПЗ має рання діагностика, якій упродовж усього цього часу практично не приділялася і не приділяється

належна увага. У результаті висока занедбаність пухлинного процесу і, як наслідок, і безпосередні, і віддалені результати при цій патології залишають бажати кращого.

Необхідно зауважити, що останнім часом, незважаючи на складнощі, пов'язані з воєнним станом, питанням боротьби з онкологічними захворюваннями на рівні держави почали приділяти значно більше уваги. Насамперед слід відзначити рішення Ради національної безпеки і оборони України від 22 грудня 2023 року «Щодо профілактики, ранньої діагностики та лікування злоякісних новоутворень». У постанові чітко зазначено що «...сьогодні наявна система організації медичної допомоги населенню не спроможна ефективно реагувати на загрозливу тенденцію до зростання рівня передчасної смертності населення України від злоякісних новоутворень, що формує реальні та потенційні загрози

національній безпеці та національним інтересам України». Повною мірою це стосується і окремих локалізацій ЗН, зокрема РПЗ. Ураховуючи це, Рада національної безпеки і оборони України ухвалила рішення про розробку Національної стратегії контролю злоякісних новоутворень на період до 2030 року, визначивши основні цілі та завдання держави у цій сфері. У першу чергу вони стосуються забезпечення розробки та впровадження програм ранньої діагностики найбільш поширених серед населення ЗН, розробки програм обов'язкового скринінгу ЗН, розвитку вітчизняних фундаментальних та прикладних наукових досліджень з питань онкології, заснованих на принципах доказової медицини, запровадження багаторівневої системи заходів щодо профілактики ЗН. Залишається тільки сподіватися, що всі наведені вище положення буде реалізовано.

### Список літератури

1. Думанський Ю. В., Шевченко А. І., Галайчук І. Й. та ін. Онкологія: підручник. За ред. Г. В. Бондаря. 2-ге вид., перероб. та допов. Київ: ВСВ «Медицина»; 2019. 520 с.
2. Федоренко З. П., Гулак Л. О., Горох Є. Л. та ін. Рак в Україні, 1998–2000. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: Бюлетень Національного канцер-реєстру України. За ред. С. О. Шалімова. Київ; 2001. 117 с.
3. Федоренко З. П., Гулак Л. О., Горох Є. Л. та ін. Рак в Україні, 2005–2006. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: Бюлетень Національного канцер-реєстру України. За ред. С. О. Шалімова. Київ; 2007: 7. 94 с.
4. Федоренко З. П., Гулак Л. О., Горох Є. Л. та ін. Рак в Україні, 2009–2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: Бюлетень Національного канцер-реєстру України. За ред. І. Б. Щепотіна. Київ; 2011: 12. 117 с.
5. Федоренко З. П., Михайлович Ю. Й., Гулак Л. О. та ін. Рак в Україні, 2015–2016. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: Бюлетень Національного канцер-реєстру України. За ред. О. О. Колесник. Київ; 2017: 18. 130 с.
6. Федоренко З. П., Сумкіна О. В. та ін. Рак в Україні, 2020–2021. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби: Бюлетень Національного канцер-реєстру України. За ред. А. Ф. Шипка. Київ; 2022: 23. 129 с.
7. Федоренко З. П., Бондар С. В., Войкшнарас О. Б. та ін. Злоякісні новоутворення в Україні в 1993–1995 рр. (епідеміологія, організація онкологічної допомоги). Київ; 1996. 103 с.
8. Федоренко З. П., Гулак Л. О., Михайлович Ю. Й. та ін. Повнота та якість інформації про хірургічне лікування хворих в національному канцер-реєстрі на прикладі хворих на рак підшлункової залози. Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 17 «Рак в Україні, 2014–2015 рр.». Київ; 2016: 76–85.
9. Cancer in Ukraine, 2022–2023. Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. Bulletin of the national cancer registry of Ukraine. Kyiv; 2024: 25. [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_25/index\\_e.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/index_e.htm).
10. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services, WHO report 2024. <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services>.
11. Бондар Г. В., Думанський Ю. В., Антіпова С. В. та ін. Вибрані лекції з клінічної онкології: навч. посіб. Луганськ: ВАТ «Луганська обласна друкарня»; 2009. 560 с.
12. Marino P., Mininni M., Deiana G. et al. Healthy lifestyle and cancer risk: modifiable risk factors to prevent cancer. *Nutrients*. 2024; 16(6): 800. <https://doi.org/10.3390/nu16060800>.
13. Nakagohri T., Kimshita T., Konishi M. et al. Nodal involvement is strongest predictor adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Hep Gastroent*. 2005; 52(1): A152.
14. Weiderpass E., Portanen T., Kaaks R. et al. Occurrence trends and environmental etiology of pancreatic cancer. *Scand J Work Environ Health*. 1998; 24: 165–74.

**UA Злоякісні пухлини підшлункової залози: стан проблеми та шляхи розвитку в Україні****Ю. В. Думанський<sup>1</sup>, О. Ю. Столярова<sup>2</sup>, А. С. Мусаєв<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького Національної академії наук України, Київ, Україна<sup>2</sup>Національний інститут раку Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна**Ключові слова:** рак підшлункової залози, захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічних закладів, шляхи підвищення ефективності лікування в Україні.**Мета:** аналіз проблеми надання онкологічної допомоги хворим на рак підшлункової залози в Україні.**Результати та обговорення:** стратегія розвитку клінічної онкології — це по суті загальнонаціональна проблема, що потребує значних зусиль для її вирішення, а отже, має бути невід'ємною частиною комплексної національної стратегії в галузі охорони здоров'я. На прикладі хворих на рак підшлункової залози, який є найпоширенішим пухлинним захворюванням, охарактеризовано захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби України в цілому, а також в окремих регіонах нашої країни, акцентовано увагу на недоліках в організації онкологічної допомоги з 1995 до 2021 р. Визначено основні причини недостатньої ефективності надання онкологічної допомоги цій категорії хворих — тривалий прихований перебіг захворювання, неспецифічні клінічні прояви, подібні до клінічної картини хронічного панкреатиту, обмежені можливості морфологічної верифікації діагнозу. Продемонстровано нагальну необхідність в адаптації роботи онкологічної служби до реалій сьогодення з акцентом на трьох основних параметрах, що визначають якість надання медичної допомоги населенню з урахуванням безпосередніх та віддалених результатів лікування — профілактика, рання діагностика, скринінг. Слід зауважити, що у зв'язку з повною відсутністю на сьогодні перспективних методів скринінгу для виявлення ранніх форм раку підшлункової залози актуальною залишається проблема лікування пацієнтів з поширеними і метастатичними формами захворювання. Водночас уже сьогодні доцільним є запровадження у рамках програми медичних гарантій для хворих на цю патологію пакета медичних послуг з молекулярно-генетичних,

імунологічних, морфологічних досліджень для попередження та ранньої діагностики цієї хвороби, також призначення адекватного лікування.

**EN Malignant tumors of the pancreas. The state of the problem and ways of development in Ukraine****Yu. V. Dumansky<sup>1</sup>, O. Yu. Stolyarova<sup>2</sup>, A. S. Musaev<sup>2</sup>**<sup>1</sup>R. E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup>National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine**Key words:** pancreatic cancer, morbidity, mortality, performance indicators of oncology institutions, ways to increase the effectiveness in Ukraine.**Purpose:** analysis of the problem of providing oncological care to patients with pancreatic cancer in Ukraine.**Result and discussion:** the strategy for the development of clinical oncology is essentially a nationwide problem that requires significant efforts to solve, and therefore should be an integral part of a comprehensive national strategy in the field of health care. Using the example of patients with pancreatic cancer, which is the most common cancer, the incidence, mortality, and performance indicators of the oncology service of Ukraine as a whole, as well as in the regions of our country, are characterized, and attention is focused on shortcomings in the organization of oncology care from 1995 to 2021. The main reasons for the lack of effectiveness of oncological care to this category of patients have been identified — a long latent course of the disease, nonspecific clinical manifestations similar to the clinical picture of chronic pancreatitis, limited possibilities of morphological verification of the diagnosis. The urgent need to adapt the work of the oncological service to the current realities has been demonstrated with an emphasis on three main parameters that determine the quality of medical care to the population, taking into account the immediate and long-term treatment outcomes — prevention, early diagnosis, screening. It should be noted that due to the complete absence of promising screening methods for detecting early forms of pancreatic cancer, the problem of treating widespread and metastatic forms of the disease remains relevant. At the same time, it is already appropriate to introduce, within the framework of the medical guarantees program, a package of medical services for patients with this pathology, including molecular genetic, immunological, and morphological studies, for the prevention and early diagnosis of this disease and the adequate treatment.