

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

IgG4-ассоциированное заболевание: что изменилось к 2020 году

А.С. Зыкова¹, П.И. Новиков², М.Ю. Бровко²,
Л.А. Акулкина², С.В. Моисеев^{1,2}

¹Кафедра внутренних болезней факультета фундаментальной медицины, МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, ²Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Для корреспонденции:
А.С. Зыкова, Москва,
119435, Россолимо,
11/5. ansezy@gmail.com

Для цитирования:
Зыкова А.С., Новиков П.И., Бровко М.Ю. и др. IgG4-ассоциированное заболевание: что изменилось к 2020 году. Клиническая фармакология и терапия = Clin Pharmacol Ther 2020;29(3):4-13 [Zykova A, Novikov P, Brovko M, et al. IgG4-related disease: the state of art. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(3):4-13 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-4-13.

В 2003 г. была впервые опубликована серия наблюдений пациентов с аутоиммунным панкреатитом и системными проявлениями, у которых при гистологическом исследовании отмечались инфильтрация тканей IgG4-позитивными клетками и фиброз. Разработанная в 2012 г. номенклатура IgG4-ассоциированного заболевания дает представление о полиморфизме клинической картины, который наряду с неспецифичностью лабораторных изменений определяет трудности диагностики этого заболевания. Тем не менее, за последние годы проведено достаточно большое количество исследований, посвященных IgG4-ассоциированному заболеванию, и были разработаны классификационные критерии Американской коллегией ревматологов и Европейской антиревматической лигой, которые могут быть использованы для отбора пациентов в рандомизированные и наблюдательные клинические исследования. В обзоре литературы освещены основные вопросы тактики ведения пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием.

Ключевые слова. *IgG4-ассоциированное заболевание, аутоиммунный панкреатит, синдром Микуллица.*

Иммуноглобулин G4 (IgG4)-ассоциированное заболевание характеризуется лимфоплазмоцитарной инфильтрацией тканей с преобладанием IgG4-позитивных клеток и последующим формированием фиброза [1]. Примерно у половины пациентов наблюдаются облитерирующий флебит и эозинофильная инфильтрация, в то время как некроз, гранулематозное воспаление и наличие многоядерных гигантских клеток и нейтрофилов в составе инфильтратов не характерно для этого заболевания [2].

IgG4-ассоциированное заболевание было выделено в качестве самостоятельной нозологической формы в 2003 г., когда у пациентов с аутоиммунным панкреатитом I типа были обнаружены признаки системного поражения (вовлечение желчных путей, слюнных желез, забрюшинного пространства), а в 2012 г. была предложена первая международная номенклатура заболевания [3,4]. Тем не менее, классические проявления IgG4-ассоциированного заболевания, в частности поражение гепатобилиарной системы в сочетании с ретроперитонеальным фиброзом и тиреоидитом Риделя (характеризующимся распространенным фиброзом и часто поражающим, помимо щитовидной железы, окружающие структуры), были описаны еще в 60-х годах прошлого века [5]. Другие частые проявления IgG4-ассоциированного заболевания – поражение слезных и слюнных желез, которое называют синдромом Микуллица (двустороннее симметричное поражение слюнных и слезных желез, сопровождающееся снижением их секреторной функции) или опухолью Кюттнера (хронический склерозирующий сиалоаденит) [6,7].

Клинические проявления IgG4-ассоциированного заболевания неспецифичны, что определяет трудности дифференциальной диагностики, в том числе с инфекциями и опухолями, и увеличивает срок от начала болезни до установления диагноза в среднем до 2 лет [8].

За последние годы отмечается значительный рост числа исследований, посвященных данной патологии, а в 2019 г. экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Американской коллегии ревма-

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

ТАБЛИЦА 1. Классификационные критерии IgG4-ассоциированного заболевания, предложенные EULAR/ACR [46]

Шаг 1. Наличие критерия включения: характерные клинические или рентгенологические признаки поражения слюнных, слезных желез, легких, почек, ретроперитонеального пространства, щитовидной железы, твердой мозговой оболочки или лимфоузлов; инфильтрат неясной этиологии, выявленный в указанных органах

Шаг 2. Отсутствие критериев исключения
Клинические: лихорадка, отсутствие эффекта от применения глюкокортикостероидов
Лабораторные: лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия, АНЦА, анти-Ro, анти-La, анти-Sm, анти-Jo, анти-Scl-70 и другие специфические антитела, криоглобулины
Рентгенологические: признаки инфекционного или онкологического процесса, включающие формирование полостей, некроза, признаков экзофитного роста и т.д.
Данные световой микроскопии: признаки малигнизации, воспалительной миофибробластической опухоли, некротизирующего васкулита, гранулематозного воспаления, макрофагально-гистиоцитарной инфильтрации
Дополнительные критерии исключения: болезнь Кастелмана, воспалительное заболевание кишечника (если доказано вовлечение панкреатобилиарного тракта), тиреоидит Хашимото (в том случае, если является единственным проявлением)

Шаг 3.

Световая микроскопия	
Неинформативная биопсия	0
Плотный лимфоцитарный инфильтрат	+4
Плотный лимфоцитарный инфильтрат и облитерирующий флебит	+6
Плотный лимфоцитарный инфильтрат и муаровый фиброз ± облитерирующий тромбофлебит	+13
Иммуногистохимия	
IgG4+/IgG 0–40% и 0–9 IgG4+клеток в поле зрения	0
IgG4+/IgG ≥41% и 0–9 IgG4+клеток в поле зрения или IgG4+/IgG 0–40% и ≥10 IgG4+клеток в поле зрения	+7
IgG4+/IgG 41–70% и ≥10 IgG4+клеток в поле зрения или IgG4+/IgG ≥71% и 10–50 IgG4+клеток в поле зрения	+14
IgG4+/IgG ≥71% и ≥51 IgG4+ клеток в поле зрения	+16
Концентрация IgG4 в сыворотке крови	
Исследование не проводилось или концентрация в норме	0
До 2 норм	+4
2–5 норм	+6
Более 5 норм	+11
Двухстороннее поражение слезных, околоушных, подъязычных, поднижнечелюстных слюнных желез	
Нет поражения слезных и слюнных желез	0
Поражение одной пары желез	+6
Поражение двух и более пар желез	+14
Грудная клетка	
Обследование не проводилось	0
Перибронхиальные и септальные утолщения	+4
Паравертебральное мягкотканное образование	+10
Поджелудочная железа и желчные пути	
Исследование не проводилось	0
Диффузное увеличение поджелудочной железы	+8
Диффузное увеличение поджелудочной железы и капсулообразное утолщение со сниженной эхогенностью	+11
Описанное выше поражение поджелудочной железы и вовлечение билиарного тракта	+19
Почки	
Исследование не проводилось	0
Гипокомплементемия	+6
Утолщение почечной лоханки или наличие мягкотканного образования	+8
Гипоэхогенные участки в корковом слое почек	+10
Ретроперитонеальное пространство	
Исследование не проводилось	0
Диффузное утолщение стенки абдоминальной аорты	+4
Мягкотканное образование вокруг подвздошных артерий или аорты	+8

Шаг 4. Диагноз соответствует классификационным критериям при наличии входящего критерия, отсутствии критериев исключения и общей сумме баллов ≥20

тологов (ACR) были предложены классификационные критерии IgG4-ассоциированного заболевания (табл. 1).

IgG4-ассоциированное заболевание чаще развивается в среднем и пожилом возрасте. Распространенность его среди мужчин выше, чем среди женщин, хотя частота различных клинических форм может варьироваться в зависимости от возраста и пола. Так, у мужчин чаще встречаются аутоиммунный панкреатит 1 типа, ретроперитонеальный фиброз и тубулоинтерстициальный нефрит, а у женщин – сиалоаденит, дакриоаденит и тиреоидит [8,9].

По данным японских исследователей, количество новых случаев аутоиммунного панкреатита 1 типа с 2007 по 2016 г. увеличилось с 0,28 до 3,1 на 100 тысяч населения, а общее число пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием в Японии в 2009 г. составило 8000 человек [10–12]. Значительный рост заболеваемости отражает увеличение информированности об IgG4-ассоциированном заболевании и, соответственно, более частое его распознавание. Точные данные об эпидемиологии IgG4-ассоциированного заболевания в европейской популяции отсутствуют.

Этиология и патогенез

Этиология IgG4-ассоциированного заболевания остается неизвестной, хотя результаты недавно опубликованного японского исследования у 835 пациентов и 1789 здоровых добровольцев свидетельствуют о роли генетической предрасположенности (локусы *HLA-DRB1* и *FCGR2B*) [13]. К потенциальным факторам риска IgG4-ассоциированного заболевания относят также курение [14] и воздействие асбеста [15], атопию [16] и злокачественные новообразования [17].

В развитии IgG4-ассоциированного заболевания можно выделить две фазы – воспаление и фиброз [18,19]. В воспалительную фазу происходит клonalная экспансия патогенных В- и Т-клеток, которые накапливаются в тканях и секретируют различные цитокины, хемокины, факторы роста и ферменты, поддерживающие воспаление и способствующие развитию фиброза [20,21]. На втором этапе лимфоцитарные инфильтраты замещаются отложениями соединительной ткани, что в конечном итоге приводит к нарушению функции пораженного органа. Ответственными за созревание наивных В-клеток в IgG4-секретирующие плазматические клетки считают Т-хелперы, выделяющие интерлейкин-4 [20]. В воспаленных тканях плазматические клетки вызывают активацию CD4- и CD8-цитотоксических Т-клеток, повреждающее действие которых связано с выделением различных цитолитических и фиброгенных молекул, таких как перфорин, трансформирующий фактор роста β , интерферон γ , интерлейкин-1 и интерлейкин-6. Кроме того, плазматические клетки участвуют в активации фибробластов и отложении внеклеточного матрикса.

Результаты нескольких исследований свидетельствуют о том, что в развитии иммунного ответа при IgG4-ассоциированном заболевании могут играть роль различные аутоантигены, такие как прохибитин, ламинин 511, галектин 3 и аннексин A11, возможно, в результате нарушения иммунологической толерантности [22-25]. В то же время вклад IgG4 антител, секретируемых плазматическими клетками, в развитие воспаления при IgG4-ассоциированном заболевании остается неопределенным, хотя гипотетически антитела могут участвовать в образовании иммунных комплексов и усиливать повреждение тканей за счет активации комплемента [20]. Т. Sasaki и соавт. в опытах на мышах показали, что моноклональные IgG4 антитела против панкреатических клеток, экспрессирующих овальбумин, вызывают воспаление поджелудочной железы только при одновременном введении цитотоксических Т-лимфоцитов [26]. Эти данные могут указывать на синергизм повреждающего действия IgG4 антител и цитотоксических Т-клеток.

Клиническая картина

Клиническая картина IgG4-ассоциированного заболевания неоднородна, а в литературе описано поражение практически всех органов (табл. 2), в том числе слю-

ТАБЛИЦА 2. Частота (%) органных поражений при IgG4-ассоциированном заболевании [27, 28]

Органы	Wallace et al., 2016 (n=125)	Inoue et al., 2015 (n=235)
Слюнные железы	28,0	34
Орбита	22,4	4
Поджелудочная железа	19,2	60
Забрюшинное пространство	18,4	4
Легкие	17,6	13
Почки	12,0	23

ных и слезных желез, щитовидной железы, поджелудочной железы, мозговых оболочек, орбиты, желчных протоков, легких, почек, аорты и забрюшинного пространства [27,28]. При анализе первых крупных исследований отмечена разница в частоте основных проявлений заболевания в европейской и азиатской популяциях (табл. 2). Примерно у 40% пациентов отмечаются клинические признаки поражения одного органа, однако со временем в процесс могут вовлекаться другие органы и ткани [2]. Для IgG4-ассоциированного заболевания типично наличие опухолевидных образований (псевдоопухолей) в разных тканях, в том числе орбите, слюнных железах, легких. Заболевание характеризуется медленным прогрессированием, а клинические симптомы могут длительное время отсутствовать, поэтому диагноз нередко устанавливается поздно при наличии необратимых изменений в пораженных органах. При IgG4-ассоциированном заболевании часто снижается масса тела на 5-15 кг, в то время как высокая лихорадка практически всегда отсутствует [2].

Z. Wallace и соавт. на основании анализа 493 больных из двух международных когортных исследований выделили четыре фенотипа IgG4-ассоциированного заболевания, в том числе поражение гепатобилиарной системы и поджелудочной железы (31%), ретроперитонеальный фиброз, сочетающийся или не сочетающийся с аортитом (24%), поражение головы и шеи (24%) и классический синдром Микулича с системными проявлениями (22%). Интересно отметить, что последняя группа характеризовалась бóльшим числом органных поражений и высокой концентрацией IgG4 в сыворотке крови, в то время как у пациентов с ретроперитонеальным фиброзом титры последних были самыми низкими [8]. Во всей когорте среднее число пораженных органов составило $2,9 \pm 1,8$. Чаще всего наблюдалось поражение поджелудочной железы и гепатобилиарной системы (47,7%) и слюнных желез (37,7%). У представителей монголоидной расы чаще встречалось поражение органов головы и шеи, а у европеоидов – поражение гепатобилиарной системы и поджелудочной железы и/или ретроперитонеальный фиброз с аортитом [8]. Полуценные данные свидетельствуют о том, что расовая принадлежность может ассоциироваться с определенными проявлениями IgG4-ассоциированного заболевания.

В российском исследовании у 52 пациентов основными проявлениями IgG4-ассоциированного заболевания были псевдоопухоль орбиты (65,4%), поражение слюнных желез (46,2%) и ретроперитонеальный фиброз

(17,3%) [29]. В то же время аутоиммунный панкреатит 1 типа и склерозирующий холангит встречались всего в 1,9% случаев, т.е. значительно реже, чем в зарубежных исследованиях, проводившихся в европеоидной популяции.

W. Zhang и J. Stone предложили выделять два подтипа IgG4-ассоциированного заболевания – пролиферативный и фибротический [2]. Первый характеризуется преимущественным поражением железистых и эпителиальных тканей и развитием лимфаденопатии, дакриоденита, сиалоаденита, аутоиммунного панкреатита, склерозирующего холангита, тубулоинтерстициального нефрита, поражения легких, синусов и гипопиза. У больных с пролиферативным типом заболевания наблюдаются высокие сывороточные титры IgG4, IgG1 и IgE, гипокомплементемия, эозинофилия и одновременное поражение нескольких органов, часто сопровождающееся атопией [9,30]. Для фибротического типа IgG4-ассоциированного заболевания свойственно вовлечение экстрагландулярных тканей и поражение одного органа или части тела с преобладанием фиброза, например, ретроперитонеальный фиброз, склерозирующий мезентерит, фиброзирующий медиастинит, хотя может наблюдаться и поражение щитовидной железы (тиреоидит Риделя) или мозговых оболочек (гипертрофический пахименингит). Атопические заболевания и перечисленные выше изменения лабораторных показателей обычно отсутствуют. Выделение этих подтипов весьма условно, так как они могут перекрещиваться между собой и, возможно, отражают различные этапы одного воспалительного процесса. Нельзя исключить, что пролиферативные изменения бывает труднее выявить при поражении брюшинного пространства, брыжейки или средостения, поэтому диагноз устанавливается на более поздней стадии, когда у пациента уже развиваются выраженные фиброзные изменения [2].

Диагноз и дифференциальный диагноз

Первые критерии диагностики IgG4-ассоциированного заболевания были предложены японской группой исследователей в 2011 г. [31]. В качестве ключевых критериев были выделены (1) увеличение сывороточной концентрации IgG4 более 1,35 г/л и (2) >40% IgG4-позитивных клеток среди IgG-позитивных плазматических клеток и более 10 IgG4-позитивных плазматических клеток в поле зрения при гистологическом исследовании биоптата пораженной ткани. Для установления “достоверного” диагноза IgG4-ассоциированного заболевания необходимо сочетание характерных клинических признаков (увеличение органа, псевдоопухоль или нодулярное поражение или дисфункция органа) с указанными результатами серологического и иммуногистохимического исследований. При отсутствии результатов гистологического исследования или повышения сывороточной концентрации IgG4 у пациентов с типичными клиническими проявлениями диагноз расценивается как возможный или вероятный, соответственно. Чувствительность предложенных кри-

териев была высокой в диагностике IgG4-ассоциированного заболевания с поражением слюнных желез (синдром Микулича) и почек, однако они не позволяют установить определенный диагноз у пациентов с поражением поджелудочной железы, брюшинного пространства или головного мозга, учитывая сложность получения биоптата соответствующей ткани. Трактовка результатов нефробиопсии может представлять трудности, так как инфильтрация почечной паренхимы IgG4-позитивными клетками может наблюдаться при АНЦА-ассоциированных васкулитах (ААВ), системной красной волчанке или диабетической нефропатии [32,33].

Сывороточная концентрация IgG4 повышается у 55-97% больных с IgG4-ассоциированным заболеванием и коррелирует с числом пораженных органов [18]. М. Нао и соавт. изучили диагностическое значение сывороточного содержания IgG4 с помощью мета-анализа 9 исследований случай-контроль, в которые в целом были включены 1235 пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием и 5696 пациентов, составивших контрольную группу [34]. Чувствительность и специфичность концентрации IgG4 более 1,35-1,44 г/л в диагностике IgG4-ассоциированного заболевания составили 87,2% (95% доверительный интервал [ДИ] 85,2-89,0%) и 82,6% (95% ДИ 81,6-83,6%), соответственно. При использовании в качестве “отрезного” значения более высокого содержания IgG4 (2,70-2,80 г/л) специфичность увеличилась до 94,8% (95% ДИ 94,1-95,4%), однако чувствительность снизилась до 63,0% (95% ДИ 60,0-66,0%). Сывороточное содержание IgG4 может быть использовано в качестве скринингового показателя, однако необходимо учитывать возможность его повышения при других аутоиммунных заболеваниях, а также инфекциях и опухолях [18]. М. Еббо и соавт. при обследовании 59 пациентов с сывороточной концентрацией IgG4 более 1,35 г/л диагностировали IgG4-ассоциированное заболевание только в 10% случаев. В остальных случаях причиной повышения сывороточного уровня IgG4 были повторные инфекции (25%), аутоиммунные заболевания (14%) и другие заболевания, в том числе опухоли, интерстициальные заболевания легких, муковисцидоз, системные васкулиты и др. [35]. При интерпретации результатов лабораторного исследования следует учитывать и ограничения методов исследования (турбидиметрии или нефелометрии). Повышение отношения сывороточных уровней IgG4/IgG (>10%) или IgG4/IgG1 (>24%) может улучшить точность диагностики, особенно при незначительном повышении сывороточной концентрации IgG4 [36].

Другие серологические показатели еще менее специфичны. Возможно умеренное увеличение СОЭ, в то время как концентрация С-реактивного белка (СРБ) обычно нормальная, а ее значительное увеличение скорее заставляет исключать другие заболевания, которые могут имитировать IgG4-ассоциированное заболевание, например, ААВ [37]. Примерно у трети больных наблюдаются эозинофилия и увеличение сывороточной кон-

центрации IgE [28,38,39]. Часто отмечается увеличение титров IgG других подклассов, в том числе IgG1, IgG2 и IgG3, хотя и в меньшей степени, чем IgG4.

Наличие антител к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) в сыворотке крови как критерий исключения IgG4-ассоциированного заболевания заслуживает отдельного обсуждения в контексте проблемы дифференциального диагноза между IgG4-ассоциированным заболеванием с серопозитивностью по АНЦА, ААВ с наличием IgG4-позитивных клеток или перекрестного синдрома. В литературе описано 17 случаев “перекреста” ААВ и IgG4-ассоциированного заболевания, из них только у трех отмечалась серопозитивность по АНЦА без соответствующих гистологических изменений [40]. По мнению некоторых исследователей, избыточная продукция IgG4 может приводить к развитию ААВ, по аналогии с АНЦА, участвующими в прайминге нейтрофилов и представляющими преимущественно IgG1 подкласс [41]. Наша клиника располагает двумя наблюдениями пациентов с псевдоопухолью орбиты и гистологическими признаками IgG4-ассоциированного заболевания, у которых определялись АНЦА в высоком титре. У обоих пациентов отмечено рецидивирующее течение заболевания, потребовавшее назначение ритуксимаба.

Важное значение в диагностике IgG4-ассоциированного заболевания имеют результаты гистологического и иммуногистохимического исследования, которые позволяют выявить характерные гистологические изменения и увеличение количества IgG4-позитивных плазматических клеток в тканях. На международной конференции в Бостоне в 2011 г. были выделены следующие гистологические признаки IgG4-ассоциированного заболевания: (1) лимфоплазмоцитарная инфильтрация, (2) “муаровый” фиброз и (3) облитеративный флебит [42]. Могут также наблюдаться флебит без облитерации просвета сосуда и увеличение количества эозинофилов, хотя сами по себе эти признаки мало чувствительны и неспецифичны. В то же время эпителиодноклеточные гранулемы, выраженная нейтрофильная инфильтрация и зоны некроза обычно указывают на наличие других заболеваний, в частности гранулематоза с полиангиитом [43]. В большинстве случаев определенный диагноз IgG4-ассоциированного заболевания предполагает наличие по крайней мере двух из трех основных критериев, прежде всего лимфоплазмоцитарной инфильтрации и “муарового” фиброза, хотя в некоторых тканях, в том числе лимфатических узлов, малых слюнных и слезных желез или легких, признаки “муарового” фиброза или облитеративного флебита могут отсутствовать.

Еще одним ключевым диагностическим признаком IgG4-ассоциированного заболевания считают увеличение числа IgG4-позитивных плазматических клеток по крайней мере более 10 в поле зрения. Следует отметить, что “отрезное” значение этого показателя варьируется в значительных пределах (от 10 до 200) в зависимости от пораженного органа и методики получения образца (биопсия или хирургическое вмешательство) [42].

Кроме того, увеличение числа IgG4-позитивных плазматических клеток в тканях при некоторых воспалительных заболеваниях может быть связано с большим общим количеством плазматических клеток [44]. Более надежным показателем считают увеличение отношения IgG4/IgG-позитивных плазматических клеток более 40% [31]. Необходимо учитывать, что отношение IgG4/IgG-позитивных плазматических клеток в тканях может быть повышено при разных аутоиммунных заболеваниях, в частности ревматоидном артрите [45], поэтому диагноз IgG4-ассоциированного заболевания не может основываться только на увеличении числа IgG4-позитивных плазматических клеток в крови или тканях и предполагает наличие соответствующих клинических проявлений и гистологических изменений.

В 2019 г. экспертами ACR/EULAR предложены классификационные критерии IgG4-ассоциированного заболевания, которые были валидированы более чем у 1000 пациентов с этим заболеванием и почти у 800 пациентов с другими состояниями [46]. Эти критерии позволяли дифференцировать IgG4-ассоциированное заболевание от других заболеваний, в том числе злокачественных опухолей, гранулематозов, системных васкулитов, с высокими специфичностью (97,8%) и чувствительностью (82,0%). Более того, разработанные критерии оставались надежными после исключения из алгоритма результатов биопсии или сывороточной концентрации IgG4. Необходимо отметить, что классификационные критерии предназначены не для диагностики заболевания, а для создания более однородных выборок пациентов в рамках клинических, научных или наблюдательных исследований, поэтому несоответствие пациента предложенным критериям не исключает диагноз IgG4-ассоциированного заболевания. Тем не менее, они представляют большой интерес и для практикующего врача.

Перспективным методом диагностики IgG4-ассоциированного заболевания считают позитронно-эмиссионную томографию/компьютерную томографию (ПЭТ/КТ). Французские исследователи оценили результаты 46 ПЭТ/КТ у 21 больного с IgG4-ассоциированным заболеванием [47]. На момент установления диагноза или рецидива во всех случаях было выявлено патологическое накопление ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в органах, которые обычно поражаются при IgG4-ассоциированном заболевании. Как правило, ПЭТ/КТ превосходила стандартные визуализирующие методы по чувствительности в диагностике поражения различных органов, прежде всего артерий, слюнных желез и лимфатических узлов, хотя в некоторых случаях, например, при наличии очагов небольшого размера, результаты исследования были ложноотрицательными. Результаты ПЭТ/КТ до и после лечения обычно коррелировали с ответом на терапию и активностью болезни.

В настоящее время изучаются новые клеточные и гуморальные маркеры, которые могут иметь значение для диагностики (антитела к галектину 3, аннексину A11, ламинину 511 и прохибитину, сывороточный

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

ТАБЛИЦА 3. Международные рекомендации по лечению IgG4-ассоциированного заболевания [50]

Положения	Согласие экспертов, %	Класс рекомендаций
1. Для точной оценки IgG4-ассоциированного заболевания необходимы полный клинический анамнез, результаты физического, лабораторных исследований и соответствующих радиологических исследований	96	4/C
2. Диагноз настоятельно рекомендуется подтверждать с помощью биопсии с целью исключения злокачественных опухолей и других заболеваний, которые могут имитировать IgG4-ассоциированное заболевание	94	5/D
3. Все пациенты с активным IgG4-заболеванием нуждаются в лечении, иногда неотложном. Лечение также требуется части пациентов с бессимптомным IgG4-ассоциированным заболеванием	87	4/C
4. При отсутствии противопоказаний препаратами первой линии у всех пациентов с активным нелеченным IgG4-ассоциированным заболеванием являются глюкокортикостероиды	94	2b/B
5. У некоторых, но не всех больных лечение необходимо начинать с комбинации ГКС со стероидосберегающими иммуносупрессивными препаратами, так как монотерапия ГКС в конечном итоге не позволяет контролировать заболевание и сопровождается отдаленными побочными эффектами	46	4/C
6. После успешного завершения индукционной терапии у некоторых пациентов обоснована поддерживающая терапия	94	2b/B
7. В случае развития рецидива после индукции ремиссии показано повторное лечение ГКС. Кроме того, в таких случаях возможно применение иммуносупрессивного препарата для поддерживающей терапии	81	4/C

IgG2), оценки активности (сывороточный растворимый рецептор интерлейкина-2, РНК IgG4/IgG, активированные Tfh2 клетки, RANKL, BAFF, APRIL, CD4+ цитотоксические Т-клетки, C5, C5a и др.), фиброза (CCL-18, индекс ELF, GDF-15, M2 макрофаги) и риска развития рецидивов (В-клетки памяти) [18,48].

Лечение

Тактика лечения IgG4-ассоциированного заболевания разработана недостаточно и в основном базируется на мнении экспертов и результатах ретроспективных исследований. В последние годы опубликованы первые проспективные исследования, хотя они в основном были небольшими и нерандомизированными [18]. При выборе лечения необходимо учитывать характер и тяжесть клинических проявлений, а также результаты гистологического исследования. В частности, у пациентов с преобладающими воспалительными изменениями в пораженных органах и тканях можно ожидать большего эффекта от иммуносупрессивной терапии, чем у больных с выраженным фиброзом. В последнем случае более эффективным может оказаться хирургическое вмешательство. М. Lanzillotta и соавт. недавно показали, что отдаленные результаты лечения зависят от клинического фенотипа IgG4-ассоциированного заболевания [49]. У пациентов с поражением органов головы и шеи эффективность иммуносупрессивной терапии была ниже, а рецидивы развивались в более короткие сроки, что привело к увеличению кумулятивной дозы глюкокортикостероидов (ГКС). У пациентов с поражением поджелудочной железы/гепатобилиарной системы и синдромом Микулича с системными проявлениями был значительно повышен риск развития сахарного диабета при лечении ГКС.

В 2015 г. на Втором международном симпозиуме были приняты рекомендации по тактике лечения пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием, которое проводится в два этапа: индукция ремиссии и поддерживающая терапия (табл. 3) [50]. Авторы подчеркнули, что в ряде клинических ситуаций оправдана выжида-

тельная тактика, например, при незначительном увеличении слюнных желез или бессимптомной лимфаденопатии. Тем не менее, с учетом прогрессирующего течения IgG4-ассоциированного заболевания в большинстве случаев оправдано раннее назначение иммуносупрессивной терапии.

В качестве препаратов первого ряда для лечения IgG4 чаще всего применяют ГКС в дозе 30-40 мг/сут в пересчете на преднизолон. В одном ретроспективном и одном рандомизированном исследованиях частота достижения ремиссии была сопоставимой при применении высоких (0,8-1 мг/кг) и средних (0,5-0,6 мг/кг) доз ГКС, хотя рецидивы чаще развивались во второй группе [51,52]. В некоторых случаях, например, для предотвращения необратимого сдавления зрительного нерва при псевдоопухоли орбиты, возможна пульс-терапия метилпреднизолоном в дозах 0,5-1 г/сут в течение трех дней [53,54]. Продолжительность индукционной терапии ГКС и тактика снижения дозы в рекомендациях не определены. Обычно лечение ГКС в стартовой дозе продолжают в течение 2-4 недель, после чего ее начинают уменьшать на 5 мг каждые две недели [50]. В одном многоцентровом проспективном исследовании начальную дозу ГКС 0,6 мг/кг/сут снижали на 10% каждые 2 недели, при этом клинический эффект был отмечен у 93% пациентов [53]. Большинство пациентов хорошо отвечают на индукционную терапию ГКС, поэтому их неэффективность может служить основанием для дополнительных исследований с целью подтверждения диагноза [50]. Например, в ретроспективном исследовании, проведенном в клинике Мейо (США), ремиссия была достигнута практически у всех 978 больных с аутоиммунным панкреатитом [56]. Во многих центрах ГКС отменяют через 3-6 мес после начала индукционной терапии, хотя многие японские специалисты рекомендуют продолжать поддерживающую терапию ГКС в низких дозах в течение до 3 лет [57].

В течение 3 лет после установления диагноза рецидивы IgG4-ассоциированного заболевания той же или

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

ТАБЛИЦА 4. Основные иммуносупрессивные препараты, изучавшиеся при IgG4-ассоциированном заболевании [18]

Препарат	Индукционная терапия	Поддерживающая терапия	Форма заболевания	Дизайн исследования
Азатиоприн	0,5-2,5 мг/кг/сут	0,5-2,5 мг/кг/сут	Аутоиммунный панкреатит, ТИН	Серия наблюдений
Метотрексат	15-20 мг/нед	15-20 мг/нед	Аутоиммунный панкреатит, сиалоаденит, псевдоопухоли	Серия наблюдений
Лефлуномид	10-20 мг/сут	10-20 мг/сут	Системные формы	Серия наблюдений, РКИ
Микофенолата мофетил	1000-1500 мг/сут	500-1000 мг/сут	Системные формы	РКИ
Циклофосфамид	1000-2000 мг/сут	1000-2000 мг/сут	Системные формы	Ретроспективные
Циклоспорин	50-100 мг/сут (3 мес)	50 мг/сут (>9 мес)	Системные формы	Проспективное
Циклоспорин	100 мг/сут	100 мг/сут	Поражение легких	Серия наблюдений
Такролимус	1-2,5 мг/сут	1-2,5 мг/сут	Аутоиммунный панкреатит, системная форма с лимфаденопатией и сиалоаденитом	Серия наблюдений
Игуратимод	50 мг/сут	50 мг/сут	Легкие формы, преимущественно с сиалоаденитом	Проспективное

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое исследование, ТИН – тубулоинтерстициальный нефрит

другой локализации развиваются у 46-90% больных как во время снижения доз ГКС (26-40% больных), так и после их отмены (46-54% больных) [18]. При высокой угрозе рецидива, факторами риска которого считают полиорганное поражение, повышение концентрации IgG4, IgE и эозинофилию периферической крови [16, 28,58], к стартовой терапии ГКС могут быть добавлены различные иммуносупрессивные препараты, в том числе азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат, лефлуномид, такролимус, циклоспорин А, игуратимод и циклофосфамид, хотя их эффективность убедительно не доказана (табл. 4) [18,59,60]. По данным крупного когортного исследования у 215 пациентов с впервые выявленным IgG4-ассоциированным заболеванием, частота ремиссии через 6 мес после начала комбинированной терапии ГКС и иммуносупрессивными препаратами (чаще всего применяли циклофосфамид и микофенолата мофетил) была выше (92,8%), чем при монотерапии ГКС (79,2%) [58]. В другом проспективном исследовании у 104 пациентов с впервые выявленным IgG4-ассоциированным заболеванием были сопоставлены эффективность и безопасность монотерапии ГКС и комбинации ГКС с циклофосфамидом (50–100 мг/сут в течение 3 месяцев с дальнейшим снижением дозы). В первые месяцы после начала лечения частота достижения ремиссии была сопоставимой в двух группах, однако через 1 год ремиссия значительно чаще сохранялась у больных, получавших комбинированную терапию (88,0% против 59,6%), за счет более низкой частоты рецидивов (12,0% против 38,5%) [60]. У двух пациентов циклофосфамид был заменен на микофенолата мофетил в связи с развитием гепатотоксичности. У трех пациентов были диагностированы инфекции легкой и средней степени тяжести, не потребовавшие отмены препарата.

Недавно были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования, в котором у 69 пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием сравнивали эффективность монотерапии ГКС (в стартовой дозе 0,6-0,8 мг/кг) и комбинированной терапии ГКС и микофенолата мофетилом в низкой дозе (1,0-1,5 г/сут) [61]. Через 1 мес эффективность двух схем иммуносупрессивной терапии была сопоставимой, однако

через 1 год у больных, получавших комбинированную терапию, было отмечено значительное увеличение частоты ремиссии (76,5% против 51,4%) и снижение кумулятивной частоты рецидивов (20,6% против 40,0%).

Отдельно стоит упомянуть игуратимод, ингибирующий ядерный фактор каппа В и зарегистрированный лишь в Японии и Китае для лечения ревматоидного артрита. В двух исследованиях этот препарат применяли при локальных формах IgG4-ассоциированного заболевания в качестве альтернативного метода лечения при рецидивирующем течении болезни [62] или в качестве дополнения к ГКС [63].

Целесообразность включения иммуносупрессивных препаратов в схемы стартовой терапии по крайней мере у части пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием была подтверждена при мета-анализе 15 когортных исследований в целом у 1169 больных [64]. У пациентов, получавших комбинированную терапию, было отмечено значительное увеличение вероятности достижения ремиссии по сравнению с монотерапией ГКС (отношение шансов 3,36; 95% ДИ 1,44-7,83) или базисными противовоспалительными препаратами (55,31; 95% ДИ 13,73-222,73).

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), как правило, назначают при неэффективности иммуносупрессивных средств (табл. 5), хотя они, в частности ритуксимаб, вероятно, могут быть и альтернативой стандартным схемам терапии. Ритуксимаб был первым ГИБП, использованным при IgG4-ассоциированном заболевании как для индукционной, так и поддерживающей терапии. В проспективном исследовании ритуксимаб (две дозы по 1000 мг) применяли у 30 больных с IgG4-ассоциированным заболеванием [65]. Двадцать шесть пациентов не получали ГКС, в то время как остальные прекращали их прием в течение 2 месяцев. Частота ответа на лечение составила 97%. Через 6 мес полная ремиссия была отмечена у 47% больных, а через 12 мес – у 40%. Таким образом, в этом исследовании применение ритуксимаба в виде одного цикла позволяло достичь ответа на лечение у значительной части больных даже без сопутствующей терапии ГКС. М. Еббо и соавт. применяли ритуксимаб у 33 пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием [66]. Частота

ТАБЛИЦА 5. Генно-инженерные биологические препараты, используемые при IgG4-ассоциированном заболевании [18]

Патологическое звено	Препарат	Дизайн исследования
В-лимфоциты	Ритуксимаб	Проспективные
	Бортезомиб	Клиническое наблюдение
	Инбилизумаб	РКИ (IIb фаза)
Т-лимфоциты	Абатацепт	Открытое проспективное, клинические наблюдения
Блокаторы ИЛ-4/13 Ингибиторы ФНО- α	Дупилумаб	Клиническое наблюдение
	Инфликсимаб	Клиническое наблюдение

клинического ответа на лечение составила 93,5%, причем примерно в половине случаев удалось отменить ГКС. Тем не менее, в среднем через 19±11 мес после введения препарата у 41,9% пациентов развился рецидив заболевания. Поддерживающая терапия ассоциировалась с увеличением безрецидивной выживаемости ($p=0,02$). Терапия ритуксимабом нередко сопровождалась развитием тяжелых инфекций (8 случаев у 4 пациентов) и гипогаммаглобулинемии (у 3). В другом исследовании эффективность и безопасность поддерживающей терапии ритуксимабом оценивали у 14 больных, ответивших на введение препарата [67]. Семь из них получали ритуксимаб только в случае рецидива, а 7 пациентов — каждые 6 мес. Через 18 мес безрецидивная выживаемость в первой группе была значительно ниже, чем во второй (29% и 100%, соответственно; $p=0,006$). Инфекционные осложнения зарегистрировали у 6 из 14 больных (по 3 в каждой группе). В России опубликованы положительные результаты применения ритуксимаба у 7 больных с IgG4-ассоциированным заболеванием [68].

В целом приведенные данные свидетельствуют об эффективности как индукционной, так и поддерживающей терапии ритуксимабом у пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием. Соответственно, этот препарат может использоваться в случае неэффективности ГКС или как альтернатива последним при наличии противопоказаний к их применению. В то же время обращает на себя внимание достаточно высокая частота осложнений терапии ритуксимабом. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить место и оптимальные схемы применения ритуксимаба в лечении IgG4-ассоциированного заболевания, в частности показания к поддерживающей терапии.

С учетом важной роли Т-клеточного звена в патогенезе заболевания возможной альтернативой ритуксимабу может быть абатацепт, однако его применение ограничивается описанием клинических наблюдений при синдроме Микулича и аутоиммунном панкреатите [69].

При проведении клинических исследований важное значение имеет стандартизированная оценка результатов лечения. У пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием применение унифицированных критериев особенно важно, учитывая разнообразие форм заболевания. С этой целью разработан индекс ответа на

лечение (IgG4-RD RI) по аналогии с Бирмингемским индексом активности васкулита (BVAS) [70]. IgG4-RD RI рассчитывается в баллах с учетом активности и необратимого повреждения различных органов (мозговые оболочки, гипофиз, орбита и слезные железы, слюнные железы, щитовидная железа, лимфатические узлы, легкие, аорта и крупные сосуды, забрюшинное пространство, средостение и брыжейка, поджелудочная железа, печень и желчные протоки, почки, кожа, другие), наличия симптомов, необходимости в неотложном лечении и сывороточного уровня IgG4. Несмотря на определенные недостатки, этот индекс сегодня все шире используется в клинических исследованиях и обычной практике [71].

Заключение

Интерес к IgG4-ассоциированному заболеванию за последнее время значительно увеличился. В настоящее время мы располагаем достаточно большим количеством данных о клинических и морфологических проявлениях этого заболевания и классификационными критериями, которые представляют интерес не только для исследователей, но и практикующих врачей. Разработан индекс активности IgG4-ассоциированного заболевания, который может быть использован в клинических исследованиях для определения ответа на лечение. Активно изучаются новые клеточные и гуморальные биомаркеры, которые могут найти применение для диагностики, оценки активности и фиброза и мониторинга эффективности лечения. Показана информативность ПЭТ/КТ в диагностике IgG4-ассоциированного заболевания, хотя более широкое применение этого метода сдерживается его высокой стоимостью. В будущем можно ожидать увеличения количества рандомизированных клинических исследований различных схем иммуносупрессивной терапии. ГКС в средних дозах остаются препаратами первой линии в лечении IgG4-ассоциированного заболевания. Эти препараты позволяют достичь ремиссии у большинства пациента, однако после снижения дозы или отмены ГКС нередко развивается рецидив, в то время как длительная поддерживающая терапия ГКС ассоциируется с высоким риском нежелательных эффектов. Применение иммуносупрессивных препаратов или ГИБП, прежде всего ритуксимаба, позволяет улучшить результаты лечения у части больных с IgG4-ассоциированным заболеванием, хотя показания к их назначению и схемы терапии нуждаются в уточнении.

Конфликт интересов: нет.

1. Maritati F, Peyronel F, Vaglio A. IgG4-related disease: a clinical perspective. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(Suppl 3):iii123-31.
2. Zhang W, Stone JH. Management of IgG4-related disease. *Lancet Rheumatol* 2019;1:e55-65.
3. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38(10):982-4.
4. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012;64(10):3061-7.
5. Bartholomew LG, Cain JC, Woolner LB, et al. Sclerosing cholangitis: its possible association with Riedel's struma and fibrous retroperitonitis. Report of two cases.

- N Engl J Med 1963;269:8-12.
6. Kitagawa S, Zen Y, Harada K, et al. Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor). *Am J Surg Pathol* 2005;29(6):783-91.
 7. Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* 2004;28(9):1193-203.
 8. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis* 2019;78(3):406-12.
 9. Wang M, Zhang P, Lin W, et al. Differences and similarities between IgG4-related disease with and without dacryoadenitis and sialoadenitis: clinical manifestations and treatment efficacy. *Arthritis Res Ther* 2019;44:21.
 10. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 2012;22(1):1-14.
 11. Kanno A, Masamune A, Okazaki K, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas* 2015;44(4):535-9.
 12. Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. *J Gastroenterol* 2020;55(4):462-70.
 13. Terao C, Ota M, Iwasaki T, et al. IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide association study. *Lancet Rheumatol* 2019;1:e14-22.
 14. Maire F, Rebours V, Vullierme MP, et al. Does tobacco influence the natural history of autoimmune pancreatitis? *Pancreatology* 2014;14:284-8.
 15. Goldoni M, Bonini S, Urban ML, et al. Asbestos and smoking as risk factors for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a case-control study. *Ann Intern Med* 2014;161:181-8.
 16. Culver EL, Sadler R, Bateman AC, et al. Increases in IgE, eosinophils, and mast cells can be used in diagnosis and to predict relapse of IgG4-related disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(9):1444-52.
 17. Wallace ZS, Wallace CJ, Lu N, et al. Association of IgG4-related disease with history of malignancy. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2283-9.
 18. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ* 2020;369:1067.
 19. Pillai S, Perugino C, Kaneko N. Immune mechanisms of fibrosis and inflammation in IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol* 2020;32:146-51.
 20. 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;145:968-81.
 21. Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, et al. Clonal expansion of CD4(+) cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:825-38.
 22. Du H, Shi L, Chen P, et al. Prohibitin is involved in patients with IgG4 related disease. *PLoS One* 2015;10:e0125331.
 23. Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, et al. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. *Sci Transl Med* 2018;10(453):eaq0997.
 24. Perugino CA, AlSalem SB, Mattoo H, et al. Identification of galectin-3 as an autoantigen in patients with IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:736-45.
 25. Hubers LM, Vos H, Schuurman AR, et al. Annexin A11 is targeted by IgG4 and IgG1 autoantibodies in IgG4-related disease. *Gut* 2018;67:728-35.
 26. Sasaki T, Yajima T, Shimaoka T, et al. Synergistic effect of IgG4 antibody and CTLs causes tissue inflammation in IgG4-related disease. *Int Immunol* 2020;32:163-74.
 27. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(15):e680.
 28. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(9):2466-75.
 29. Сокол Е.В. Клинико-лабораторные особенности IgG4-связанного заболевания в ревматологии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2016, 23 с.
 30. Cortazar FB, Stone JH. IgG4-related disease and the kidney. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:599-609.
 31. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD). *Mod Rheumatol* 2012;22:21-30.
 32. Houghton DC, Troxell ML. An abundance of IgG4+ plasma cells is not specific for IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Mod Pathol* 2011;24(11):1480-7.
 33. Yamamoto M, Takahashi H, Suzuki C, et al. Analysis of serum IgG subclasses in Churg-Strauss syndrome — the meaning of elevated serum levels of IgG4. *Intern Med* 2010;49(14):1365-70.
 34. Hao M, Liu M, Fan G, et al. Diagnostic value of serum IgG4 for IgG4-related disease: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3785.
 35. Ebbo M, Grados A, Bernit E, et al. Pathologies associated with serum IgG4 elevation. *Int J Rheumatol* 2012;2012:602809.
 36. Yu KH, Chan TM, Tsai PH, et al. Diagnostic performance of serum IgG4 levels in patients with IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1707.
 37. Kawashima H, Utsugi A, Shibamiya A, et al. Consideration concerning similarities and differences between ANCA-associated vasculitis and IgG4-related diseases: case series and review of literature. *Immunol Res* 2019;67:99-107.
 38. Sekiguchi H, Horie R, Kanai M, et al. IgG4-related disease: retrospective analysis of one hundred sixty-six patients. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2290-9.
 39. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, et al. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine (Baltimore)* 2012;91:49-56.
 40. Erden A, Bolek EC, Yardimci KG, et al. Do ANCA-associated vasculitides and IgG4-related disease really overlap or not? *Int J Rheum Dis* 2019;22(10):1926-32.
 41. Bravais J, Pogliaghi M, Polivka M, et al. IgG4-related disease and ANCA positivity: an overlap syndrome?. *QJM* 2017;110(11):749-50.
 42. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181-92.
 43. Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. *Клин фармакол тер* 2013;22(1):70-4 [Novikov PI, Semenкова EN, Moiseev SV. Modern nomenclature of systemic vasculitides. *Klinicheskiya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2013;22(1):70-4 (In Russ.)].
 44. Sato Y, Kojima M, Takata K, et al. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. *Mod Pathol* 2009;22:589-99.
 45. Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol* 2011;64:237-43.
 46. Wallace ZS, Naden RP, 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.
 47. Ebbo M, Grados A, Guedj E, et al. Usefulness of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography for staging and evaluation of treatment response in IgG4-related disease: a retrospective multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(1):86-96.
 48. Tang J, Cai S, Ye C, Dong L. Biomarkers in IgG4-related disease: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50(2):354-9.
 49. Lanzillotta M, Campochiaro C, Mancuso G, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease reflect differences in epidemiological features, serological findings, and prognostic outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(9):2435-42.
 50. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:1688-99.
 51. Buijs J, van Heerde MJ, Rauws EA, et al. Comparable efficacy of low- versus high-dose induction corticosteroid treatment in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2014;43(2):261-7.
 52. Wu Q, Chang J, Chen H, et al. Efficacy between high and medium doses of glucocorticoid therapy in remission induction of IgG4-related diseases: a preliminary randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis* 2017;20(5):639-46.
 53. Sugimoto M, Takagi T, Suzuki R, et al. Efficacy of steroid pulse therapy for autoimmune pancreatitis type 1: a retrospective study. *PLoS One* 2015;10(9):e0138604.
 54. Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, et al. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2011;46(5):696-704.
 55. Masaki Y, Matsui S, Saeki T, et al. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2017;27(5):849-54.
 56. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut* 2013;62:1607-15.
 57. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013. III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2014;49:961-70.
 58. Wang L, Zhang P, Wang M, et al. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: a prospective study of 215 patients. *Arthritis Res Ther* 2018;20(1):65.
 59. Quero M, Draibe J, Solanich X, et al. Clinical features and outcomes in a cohort of patients with immunoglobulin G4-related disease at a university hospital in Spain. *Clin Kidney J* 2019;12(6):829-35.
 60. Yunyun F, Yu C, Panpan Z, et al. Efficacy of cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep* 2017;7(1):6195.
 61. Yunyun F, Yu P, Panpan Z, et al. Efficacy and safety of low dose Mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(1):52-60.
 62. Liu Y, Zhang Y, Bian W, et al. Efficacy and safety of iguratimod on patients with relapsed or refractory IgG4-related disease. *Clin Rheumatol* 2020;39(2):491-7.
 63. Zhang, Panpan Gong, Yiyi et al. Efficacy and safety of iguratimod plus corticosteroid as bridge therapy in treating mild IgG4-related diseases: A prospective clinical trial. *Int J Rheum Dis* 2019;22(8):1479-88.
 64. Omar D, Chen Y, Cong Y, Dong L. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(4):718-726.
 65. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1171-77.
 66. Ebbo M, Grados A, Samson M, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One* 2017;12(9):e0183844.
 67. Campochiaro C, Della-Torre E, Lanzillotta M, et al. Long-term efficacy of maintenance therapy with Rituximab for IgG4-related disease. *Eur J Intern Med* 2020;74:92-8.
 68. Седышев С.Х., Васильев В.И., Ковригина А.М. и др. Заболевание, связанное с IgG4: характеристика группы больных и терапия ритуксимабом. *Тер архив* 2013;85(2):48-53 [Sedyshv S, Vasilyev V, Kovrigina A, et al. IgG4-related disease: patient group characterization and rituximab therapy. *Ter Arkh* 2013;85(2):48-53 (In Russ.)].
 69. Yamamoto M, Takahashi H, Takano K, et al. Efficacy of abatacept for IgG4-related disease over 8 months. *Ann Rheum Dis* 2016;75(8):1576-8.
 70. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD Responder Index. *Int J Rheumatol* 2012;2012:259408.
 71. Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, et al. An international multispecialty validation study of the IgG4-related Disease Responder Index. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70:1671-8.

IgG4-related disease: the state of art

**A. Zykova¹, P. Novikov², M. Brovko³, L. Akulkin²,
S. Moiseev^{1,2}**

¹Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, ²Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

In 2003, the Japanese authors reported a case series of patients with autoimmune pancreatitis and systemic manifestations showing tissue infiltration with IgG4-positive cells and fibrosis. The first nomenclature of IgG4-related diseases that was developed in 2012 highlights their protean clinical picture, which, along with the absence of specific laboratory tests, underlies diagnostic challenges. In recent years, multiple studies of IgG4-related disease were undertaken and gave rise to

classification criteria that have been developed by the American College of Rheumatology and The European League Against Rheumatism. The review of the literature highlights the current management of patients with IgG4-related disease.

Key words. *IgG4-related disease, autoimmune pancreatitis, Mikulicz syndrome.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A. Zykova. Lomonosov Moscow State University. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. ansezy@gmail.com.

To site: Zykova A, Novikov P, Brovko M, et al. IgG4-related disease: the state of art. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(3):4-13 [In Russ.]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-4-13.