ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ

НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ РЕВМАТОЛОГИИ

ИМЕНИ В. А. НАСОНОВОЙ»

*На правах рукописи*

**СОКОЛ**

**Евгения Владимировна**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ**

**IgG4-СВЯЗАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ В РЕВМАТОЛОГИИ**

Специальность 14.01.22 — Ревматология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,

профессор В. И. Васильев

Москва — 2016

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ…………………………………………………………………….5

ВВЕДЕНИЕ……………………………………………………………………………………..8

**ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ…………………………………………………………14**

1.1. Номенклатура IgG4-связанного заболевания…………………………………………...14

1.2. Диагностика IgG4-связанного заболевания……………………………………………..16

1.3. Иммунологические аспекты IgG4-связанного заболевания……………………………23

1.3.1. Микробные антигены и аутоантигены…………………………………………..23

1.3.2. Генетические факторы…………………………………………………………...23

1.3.3. IgG4 антитела……………………………………………………………………..24

1.3.4. Т-клетки…………………………………………………………………………..25

1.3.5. В-клетки…………………………………………………………………………..26

1.3.6. Макрофаги………………………………………………………………………..27

1.3.7. Базофилы………………………………………………………………………….27

1.3.8. Эозинофилы………………………………………………………………………27

1.3.9. Тучные клетки……………………………………………………………………28

1.4. Оценка активности IgG4-связанного заболевания……………………………………..28

1.5. Органные поражения при IgG4- связанном заболевании………………………………29

1.5.1. Аутоиммунный панкреатит 1-го типа (IgG4-связанный)………………………29

1.5.2. Гепатобилиарные IgG4-связанные поражения…………………………………33

1.5.3. IgG4-связанное заболевание в области головы и шеи…………………………33

1.5.4. Ретроперитонеальный фиброз/периаортит……………………………………..45

1.5.5. IgG4-связанный аортит/артериит………………………………………………..49

1.5.6. IgG4-связанное заболевание легких…………………………………………….50

1.5.7. IgG4-связанная лимфаденопатия………………………………………………..51

1.5.8. IgG4-связанное заболевание почек……………………………………………...53

1.5.9. IgG4-связанные поражения мочеполовой системы…………………………….54

1.5.10. IgG4-связанное заболевание костей……………………………………………54

1.5.11. IgG4-связанное заболевание кожи……………………………………………..55

1.5.12. Редкие локализации IgG4-связанного заболевания…………………..………55

1.6. IgG4-связанное заболевание и злокачественная лимфопролиферация……….………56

1.7. IgG4-связанное заболевание и злокачественные опухоли…………………………….57

1.8. Лечение IgG4-связанного заболевания………………………………………………….59

1.8.1. Глюкокортикоиды………………………………………………………………..60

1.8.2. Базисные противовоспалительные препараты…………………………………63

1.8.3. Ритуксимаб………………………………………………………………………..63

1.8.4. Хирургическое лечение………………………………………………………….64

1.8.5. Лучевая терапия…………………………………………………………………..64

**ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ……………………………66**

2.1. Материал исследования………………………………………………………………….66

2.2. Методы исследования……………………………………………………………………67

2.3. Методы статистической обработки данных…………………………………………….72

**ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ…………………………………………..73**

3.1. Общая характеристика группы больных………………………………………………..73

3.2. Клиническая характеристика больных………………………………………………….76

3.2.1. Локализация поражений ………………………………………………………...76

3.2.2. Жалобы пациентов……………………………………………………………….77

3.2.3. Сопутствующие заболевания……………………………………………………79

3.2.4. Осложнения IgG4-связанного заболевания……………………………………..84

3.2.5. Характеристика отдельных локализаций IgG4-связанного заболевания……..85

3.2.5.1. IgG4-связанное заболевание орбит……………………………………….85

3.2.5.2. IgG4-связанный сиалоаденит……………………………………………..91

3.2.5.3. IgG4-связанный ретроперитонеальный фиброз………………………….96

3.2.5.4. Другие IgG4-связанные поражения……………………………………..100

3.3. Лабораторная характеристика больных………………………………………………..107

3.3.1. Лабораторная характеристика пациентов исследуемой группы……………..107

3.3.2. Сравнение подгрупп пациентов c поражением орбит, слюнных желез и ретроперитонеальным фиброзом………………………………………………………………………….113

3.4. Патоморфологическая характеристика больных………………………………….…..114

3.5. Лечение, рецидивы и исходы IgG4-связанного заболевания…………………………115

3.6. Алгоритм диагностики IgG4-связанного заболевания…………………………….….126

3.7. Клинико-лабораторная характеристика группы пациентов, не вошедших в основную группу исследования…………………………………………………………………………..……128

**ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ……………………….131**

ВЫВОДЫ…………………………………………………………………………………….142

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…………………………………………………….144

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК……………………………………………………....145

ПРИЛОЖЕНИЯ…………………………………………………………………………...…170

*Приложение 1.* Алгоритм комплексной диагностики IgG4-связанного заболевания…...170

*Приложение 2.* Когорты пациентов с IgG4-связанным заболеванием в различных странах мира…………………………………………………………………………………………….…….171

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АИП — аутоиммунный панкреатит

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспарагинаминотрансфераза

БА — бронхиальная астма

БК — болезнь Кастлемана

БМ — болезнь Микулича

БПВП — базисные противовоспалительные препараты

БШ — болезнь Шегрена

в/в — внутривенно

в/м — внутримышечно

ГГТП — гаммаглутамилтрансфераза

ГК — глюкокортикоиды

ГПА — гранулематоз с полиангиитом (гранулематоз Вегенера)

ГПМ — гипертрофический пахименингит

ГпТ — гипофизит

ДИ — доверительный интервал

зЛПЗ — злокачественное лимфопорлиферативное заболевание

ЗО — злокачественная опухоль

ИГХ — иммуногистохимический

ИЛ — интерлейкин

КТ — компьютерная томография

ЛАП — лимфаденопатия

ЛПЗ — лимфопролиферативное заболевание

ЛУ — лимфоузел

МГН — мембранозный гломерулонефрит

МРТ — магнитно-резонансная томография

МСЖ — малая слюнная железа

ОУЖ — околоушная слюнная железа

ПЖ — поджелудочная железа

ПЦР — полимеразная цепная реакция

ПХТ — полихимиотерапия

ПЧЖ — подчелюстная слюнная железа

ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография

РТМ — ритуксимаб

РПФ — ретроперитонеальный фиброз

РФ — ревматоидный фактор

СД — сахарный диабет

СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СРБ — С-реактивный белок

ССА — склерозирующий сиалоаденит

ТГ — тиреоглобулин

ТИН — тубулоинтерстициальный нефрит

ТПО — тиреопероксидаза

ТР — тиреоидит Риделя

ТФР-β — трансформирующий фактор роста β

ТХ — тиреоидит Хашимото

УЗИ — ультразвуковое исследование

ФДГ — 18F-фтордезоксиглюкоза

ХРС — хронический риносинусит

цПБ — циркулирующие в крови плазмабласты

ЦФ — циклофосфамид

ЩЖ — щитовидная железа

ЩФ — щелочная фосфатаза

ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

ANA — антинуклеарные антитела

ANCA — антинейтрофильные антитела

ASMA — антитела к гладкой мускулатуре

IgG+ — IgG-позитивный

IgG4+ — IgG4-позитивный

IgG4-ЗЛ — IgG4-связанное заболевание легких

IgG4-Пр — IgG4-связанный простатит

IgG4-СЗ — IgG4-связанное заболевание

IgG4-СЗО — IgG4-связанное заболевание орбит

IgG4-СХ — IgG4-связанный склерозирующий холангит

Th2 — Т-хелперы 2-го типа

Treg — Т регуляторные клетки

**ВВЕДЕНИЕ**

IgG4-связанное заболевание — системное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся формированием опухолеподобных фибровоспалительных очагов в различных органах и тканях, повышением IgG4 в сыворотке у большинства больных и выраженной инфильтрацией пораженных тканей IgG4+ плазматическими клетками [50, 111].

IgG4-связанное заболевание — редкое ЛПЗ, истинная частота которого не известна [111, 104]. По данным P. Brito-Zeron, в мире описано около 3500 пациентов с различными локализациями IgG4-СЗ, половина из которых — это пациенты с АИП 1-го типа [19]. Наибольшее число пациентов (более 70 %) — из азиатских стран (Япония, Корея, Тайвань, Китай), однако в последние годы появилось много описаний из Европы и Северной Америки.

Как самостоятельная нозология IgG4-СЗ развивается чуть больше 10 лет, однако уже с конца XIX в. были известны такие «идиопатические» фибровоспалительные заболевания, как БМ, опухоль Кюттнера и ТР, которые в настоящий момент объединены в группу IgG4-СЗ.

IgG4-связанное заболевание может поражать практически все органы и ткани [111]. Описаны IgG4-связанные поражения слюнных желез, слезных желез, орбит (миозит глазных мышц, ретробульбарный псевдотумор), почек, легких, ЩЖ, молочной железы, предстательной железы, мозговых оболочек, кожи, носовой полости и параназальных синусов, ретроперитонеального пространства, гепатобилиарные поражения и др. [231]. Какие-то локализации встречаются относительно часто, например АИП 1-го типа и IgG4-связанное воспаление орбиты, они достаточно хорошо описаны и исследованы, другие поражения крайне редки и по ним существуют лишь отдельные клинические описания.

В большинстве случаев IgG4-CЗ имеет системное течение, при этом различные органы могут поражаться как синхронно, так и метахронно [231]. Независимо от локализации, очаги поражения при IgG4-CЗ имеют сходную патоморфологическую картину: муароподобный фиброз, облитерирующий флебит и лимфоплазмоцитарный инфильтрат с высоким абсолютным содержанием IgG4+ клеток и соотношением IgG4+ / IgG+ клеток > 40 % [50]. Обнаружение этих изменений является краеугольным камнем в диагнозе IgG4-CЗ. Именно наличие стереотипной патоморфологической картины позволило объединить столь широкий спектр различных органных поражений в одну нозологическую единицу — IgG4-CЗ [50].

Существуют объективные трудности в диагностике IgG4-СЗ, связанные с неспецифичностью повышения IgG4 в сыворотке и тканях, которое может встречаться при некоторых других воспалительных, аутоиммунных, инфекционных и онкологических заболеваниях [26, 235]. Патогенез IgG4-СЗ остается неизвестен, истинная роль IgG4, основного маркера заболевания, в настоящий момент не установлена, специфических аутоантигенов не выявлено [10, 46]. Кроме того, до 40 % пациентов с активным IgG4-СЗ могут иметь нормальный уровень IgG4 в сыворотке [26, 84, 273]. В последнее время появились сообщения о том, что уровень цПБ может быть чувствительным маркером IgG4-СЗ, независимым от уровня IgG4 в сыворотке, его можно использовать как в диагностических целях, так и для оценки активности заболевания [273]. Однако эта гипотеза пока не подтверждена.

Часто IgG4-СЗ является достаточно доброкачественным состоянием, имеет хроническое течение и высокую чувствительность к ГК, которые считаются терапией первой линии независимо от локализации заболевания [128]. В то же время описаны случаи острого дебюта заболевания с острой почечной недостаточности, тяжелой желтухи, симптомов сдавления, когда требуется немедленное вмешательство. Известны случаи спонтанной ремиссии [263]. Долгосрочный прогноз заболевания до конца не ясен. IgG4-связанное заболевание склонно к системному и рецидивирующему течению с формированием необратимых поражений органов, в том числе жизненно важных, вследствие воспаления (например, при поражении почек) и фиброзных изменений [111].

IgG4-связанное заболевание ассоциировано с повышенным риском развития неходжкинских лимфом, в то же время связь с другими онкологическими заболеваниями в настоящий момент до конца не ясна [64, 85, 89, 104, 228, 282]. Учитывая опухолеподобный характер поражений, пациентам с IgG4-CЗ нередко ставится ошибочный диагноз ЗО и проводятся тяжелые, часто калечащие, хирургические вмешательства, в то время как IgG4-СЗ хорошо поддается терапии иммуносупрессантами.

Схемы лечения IgG4-СЗ в настоящий момент недостаточно разработаны [128]. «Золотым стандартом» терапии являются ГК, однако такая терапия сопряжена с большим числом осложнений и рецидивов [128, 132]. В последние годы появились сообщения о высокой эффективности анти-В-клеточной терапии [3, 130, 131, 132]. Роль БПВП в терапии IgG4-СЗ в настоящий момент не вполне определена и, по нашему мнению, они используются необоснованно редко [128].

Орфанный характер заболевания и разнообразие клинических манифестаций делают организацию крупного, а тем более рандомизированного исследования с однородными группами пациентов практически невозможным. С этим же связано отсутствие в опубликованных работах зарубежных авторов четких схем исследования и гетерогенность критериев включения пациентов в исследования. В силу указанных факторов многие исследования по необходимости носят ретроспективный или смешанный характер. Так же было организовано и наше исследование. В связи с широким спектром поражений при IgG4-СЗ с ним может столкнуться в своей практике врач фактически любой специальности, однако, учитывая системный характер заболевания, наличие иммунных нарушений у пациентов, пусть в настоящий момент не до конца известных, и необходимость назначения иммуносупрессантов, участие ревматолога в курации этих пациентов абсолютно необходимо. К сожалению, степень осведомленности российских специалистов — как терапевтов, так и хирургов и онкологов — об IgG4-СЗ остается низкой. В русскоязычной медицинской литературе описания IgG4-СЗ практически отсутствуют. Все это определяет актуальность и своевременность работы по описанию российской когорты пациентов с IgG4-СЗ.

**Цель исследования**

Выявить клинико-лабораторные особенности пациентов с впервые диагностированным IgG4-СЗ в ревматологическом стационаре.

**Задачи исследования**

1. Оценить спектр и частоту вовлечения в патологический процесс различных органов у пациентов с IgG4-СЗ в практике ревматолога.
2. Проанализировать клинико-лабораторные и патоморфологические проявления заболевания у пациентов с IgG4-СЗ и выявить их особенности.
3. Оценить частоту аллергических проявлений у пациентов с IgG4-СЗ.
4. Оценить частоту клональной В-клеточной лимфопролиферации у пациентов с IgG4-СЗ.
5. Оценить динамику клинических, рентгенологических и лабораторных показателей на фоне различных схем лечения IgG-СЗ.

**Научная новизна**

Впервые в России представлена подробная клинико-лабораторная характеристика большой когорты пациентов с IgG4-СЗ, диагностированным в ревматологическом стационаре строго по международным критериям диагностики IgG4-СЗ, и выявлены ее особенности.

Выявлена новая манифестация IgG4-СЗ с деструкцией костей позвоночника, ранее не описанная в медицинской литературе.

Оценена частота В-клеточной клональной лимфопролиферации у пациентов с IgG4-СЗ.

Также впервые представлено описание клинического случая IgG4+ MALT-лимфомы слезной железы, ассоциированной с IgG4-СЗ.

Впервые в России и в мире показана возможность применения комбинированной терапии ЦФ с низкими дозами ГК в качестве терапии первой линии для лечения IgG4-СЗ орбит, слюнных желез и забрюшинного пространства.

**Практическая значимость**

Исследование предоставляет подробную характеристику клинических и лабораторных, в первую очередь иммунологических, изменений, характерных для пациентов с IgG4-СЗ в практике ревматолога.

Выявлена высокая частота В-клеточной клональной лимфопролиферации у пациентов с IgG4-связанным воспалением орбиты, сиалоаденитом и РПФ, что предполагает возможность развития зЛПЗ на фоне длительного течения IgG4-СЗ.

Разработаны подходы к лечению IgG4-СЗ, не требующие назначения высоких доз пероральных ГК.

Разработан и представлен алгоритм комплексной диагностики IgG4-СЗ, позволяющий проводить дифференциальный диагноз и своевременно выявлять возможные осложнения   
IgG4-СЗ в виде развития зЛПЗ.

**Положения, выносимые на защиту**

1. В ревматологической практике IgG4-СЗ наиболее часто поражает слезные и слюнные железы, забрюшинное пространство, ЛУ, легкие и характеризуется системным течением.
2. Основными лабораторными проявлениями у пациентов с IgG4-СЗ являются повышение уровня IgG4 и IgE сыворотки крови. Около трети пациентов имеют также повышение общего IgG сыворотки, гипергаммаглобулинемия и ANA.
3. При IgG4-связанных поражениях орбит и слюнных желез преобладают жалобы на увеличение органов, в то время как при РПФ — на боль и функциональные нарушения.
4. У пациентов с IgG4-СЗ орбит и слюнных желез часто выявляются признаки клональной В-клеточной пролиферации, что отражает наличие хронической лимфоидной стимуляции и возможность трансформации в зЛПЗ.
5. IgG4-связанное заболевание высокочувствительно к лечению. Для индукционной терапии может применяться ЦФ и/или РТМ, при этом назначения высоких доз пероральных ГК не требуется.

**Непосредственное участие автора в получении научных результатов**

Автором проведен анализ данных медицинской литературы, посвященной исследуемой проблеме, подробно изложенный в литературном обзоре. В соответствии с целью работы определены критерии включения, задачи исследования, материалы и необходимые методы исследования. Проанализирована картотека историй болезни пациентов, обследованных в лаборатории интенсивных методов терапии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с 2002 по 2010 г. и осуществлен набор пациентов согласно критериям включения. Из пациентов, включенных в основную группу исследования (52 человека), непосредственно автором были обследованы/пролечены 42 пациента, поступивших на первичное обследование в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой или находившихся под наблюдением в лаборатории интенсивных методов терапии ревматических заболеваний. Результаты обследования каждого пациента занесены в разработанную автором тематическую карту. В соответствии с планом исследования полученные данные занесены в общую электронную базу.

Диссертантом изучены методы параметрической и непараметрической статистики, произведена тщательная статистическая обработка данных с применением программ MS Excel и R (версия 3.2.2). Результаты проведенной работы сопоставлены с данными других авторов, сформулированы выводы, разработан алгоритм комплексной диагностики IgG4-СЗ, предложены рекомендации для практического применения.

**Внедрение в практику**

Результаты исследования внедрены и используются в работе клиники ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с целью диагностики IgG4-СЗ и проведения дифференциальной диагностики с другими ревматическими заболеваниями, предложенные схемы терапии применяются для лечения пациентов с верифицированным IgG4-СЗ. Материалы диссертации используются при проведении практических занятий и чтении лекций врачам-ординаторам.

**Апробация диссертации**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских и международных конгрессах и конференциях: в устных докладах на II Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 20–23 мая 2014 г.), на всероссийской конференции «Коморбидные проблемы в ревматологии и онкоревматологии» (Казань, 27–29 мая 2015 г.), на конференции молодых ученых «Перспективы развития ревматологии — вклад молодых ученых» в рамках научной конференции ревматологов «Терапия ревматических заболеваний: проблема эффективности и безопасности» (Москва, 19 октября 2015 г., награда за лучший научный доклад), на научной конференции молодых ученых «Молодое поколение ревматологов — науке» в рамках XIII Всероссийской школы ревматологов имени академика В. А. Насоновой «Терапевтические аспекты ревматологии» (Москва, 22 марта 2015 г., награда за лучший научный доклад), на заседании ревматологической секции московского терапевтического общества (июнь 2015 г.), а также в двух постерных докладах на II Международном симпозиуме по IgG4-СЗ и ассоциированным заболеваниям (США, Гонолулу, 16–19 февраля 2014 г.), двух постерных докладах на EULAR-2015 (Италия, Рим, 10–13 июня 2015 г.).

Первичная экспертиза диссертации проведена на заседании ученого совета ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой 9 февраля 2016 г.

**Публикации**

Результаты научного исследования отражены в трех печатных работах в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертационных исследований, а также в двух тезисах в материалах международного конгресса ревматологов EULAR — 2015 (Италия, Рим).

**Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 172 страницах и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка, включающего 9 отечественных и 286 зарубежных источников, и двух приложений. Диссертация содержит 18 таблиц и 25 рисунков.

**ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

IgG4-связанное заболевание — это целая группа фибровоспалительных заболеваний, раньше считавшихся независимыми идиопатическими состояниями, которые были объединены в одну группу на основании общности патоморфологической картины и связи с гиперсекрецией IgG4 в сыворотке и ткани.

Изучение IgG4-СЗ началось с хронического аутоиммунного склерозирующего лимфоплазмоцитарного панкреатита, связь которого с гиперсекрецией IgG4 была установлена в начале 2000-х гг. в Японии Н. Hamanо и соавторами [77, 107]. Сейчас это заболевание известно под названием АИП 1-го типа, является наиболее частым и изученным проявлением IgG4-СЗ и считается его классическим проявлением.

В настоящий момент описаны IgG4-связанные поражения более чем 37 органов и систем, что обусловливает разнообразие клинической презентации и сложности в диагностике данного заболевания.

**1.1.****Номенклатура IgG4-связанного заболевания**

С начала 2000-х гг. стало появляться все больше работ по IgG4-СЗ, при этом разные авторы пользовались разными названиями для обозначения этого заболевания. Это значительно осложняло коммуникацию различных исследователей и поиск литературы, так как не всегда было понятно, идет ли речь об одним и том же состоянии. Известно более десяти названий данного заболевания: IgG4-связанное аутоиммунное заболевание (IgG4-related autoimmune disease) [107], IgG4-связанное системное заболевание (IgG4-related systemic disease) [113, 131], IgG4-связанное склерозирующее заболевание (IgG4-related sclerosing disease) [112], IgG4-связанное системное склерозирующее заболевание (IgG4-related systemic sclerosing disease) [15], гипер-IgG4 заболевание (hyper-IgG4 disease) [184], IgG4-положительный полиорганный лимфопролиферативный синдром (IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome, IgG4+ MOLPS) [165], системный IgG4-cвязанный плазматический синдром (systemic IgG4-related plasmacytic syndrome, SIPS) [281], IgG4-связанное заболевание (IgG4-related disease) [220, 292], IgG4-ассоциированный многоочаговый системный фиброз (IgG4-associated multifocal systemic fibrosis) [267], IgG4-ассоциированное заболевание (IgG4-associated disease) [69], IgG4 синдром (IgG4 syndrome) [66].

Утверждение единой номенклатуры стало одним из центральных вопросов на I международной конференции, посвященной IgG4-связанному заболеванию и ассоциированным с ним состояниям, проведенной в 2011 г. в Бостоне, США. Совет из 35 международных экспертов принял предложенное японскими исследователями название «IgG4-связанное заболевание» («IgG4-related disease») и призвал отказаться от других терминов и исторически сложившихся названий, таких как БМ, опухоль Кюттнера, болезнь Ормонда, ТР и др. [233].

В отечественной литературе часто используется термин «IgG4-ассоциированная болезнь» [2], что, по нашему мнению, неверно, так как по сути является термином J. T. Geyer и соавторов [69] («IgG4-associated disease»), который был отвергнут в ряду прочих международным экспертным советом. Мы считаем, что название «IgG4-связанное заболевание» более точно отражает международно признанное название «IgG4-related disease» и именно его следует использовать.

Согласно принятой номенклатуре для отражения специфического поражения каждого отдельного органа используется префикс «IgG4-связанный» (табл. 1).

*Таблица 1*

**Номенклатура поражений отдельных органов при IgG4-СЗ [233]**

|  |  |
| --- | --- |
| Поджелудочная железа | Аутоиммунный панкреатит 1-го типа (IgG4-связанный АИП) |
| Глаз | IgG4-связанное заболевание глаза (общее название для всех периорбитальных поражений и поражений содержимого орбиты) |
| Слезные железы | IgG4-связанный дакриоаденит |
| Мягкие ткани орбиты (воспалительный псевдотумор орбиты) | IgG4-связанное воспаление орбиты (IgG4-связанный воспалительный псевдотумор орбиты) |
| Экстраокулярные мышцы | IgG4-связанный миозит мышц глаза |
| Слюнные железы (околоушные и подчелюстные) | IgG4-связанный сиалоаденит |
| Твердая мозговая оболочка | IgG4-связанный пахименингит |
| Гипофиз | IgG4-связанный ГпТ |
| Щитовидная железа (ТР) | IgG4-связанное заболевание ЩЖ |
| Аорта | IgG4-связанный аорит/периаортит |
| Артерии | IgG4-связанный периартериит |
| Средостение | IgG4-связанный медиастинит |
| Забрюшинное пространство | IgG4-связанный РПФ |
| Брыжейка | IgG4-связанный мезентерит |
| Кожа | IgG4-связанное кожное заболевание |
| Лимфатические узлы | IgG4-связанная ЛАП |
| Желчные протоки | IgG4-связанный склерозирующий холангит |
| Желчный пузырь | IgG4-связанный холецистит |
| Печень | IgG4-связанная гепатопатия |
| Легкие | IgG4-ЗЛ |

*Окончание таблицы 1*

|  |  |
| --- | --- |
| Плевра | IgG4-связанный плеврит |
| Перикард | IgG4-связанный перикардит |
| Почки | IgG4-связанное заболевание почек |
| Молочная железа | IgG4-связанный мастит |
| Простата | IgG4-Пр |

При болезни БМ следует использовать термины «IgG4-связанный дакриоаденит», «IgG4-связанный паротит» и «IgG4-связанный сиалоаденит» или «IgG4-связанное заболевание подчелюстной слюнной железы». Опухоль Кюттнера также следует называть «IgG4-связанный склерозирующий сиалоаденит» или «IgG4-связанное заболевание подчелюстной слюнной железы», а ТР — «IgG4-связанное заболевание щитовидной железы» [69, 233].

В случае поражения органов орбиты используются термины «IgG4-связанный дакриоаденит/миозит мышц глаза», в контексте псевдотумора орбиты — «IgG4-связанное воспаление орбиты». Общий термин, используемый при поражении периорбитальных тканей и/или тканей орбиты — «IgG4-связанное заболевание орбиты» [233].

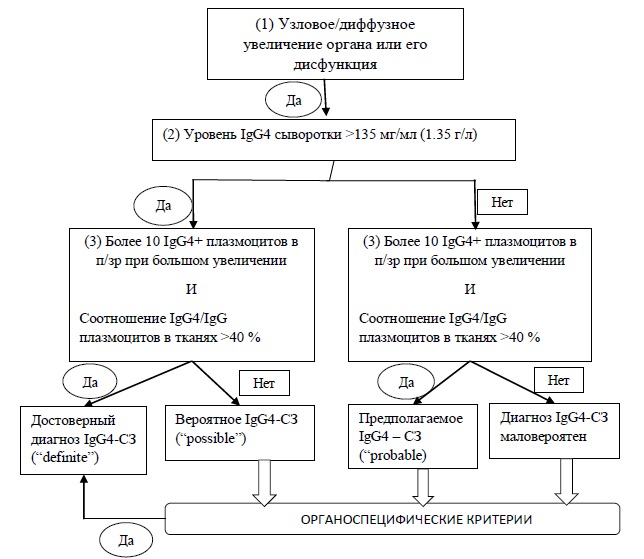
Для всех типов поражения почек в рамках IgG4-СЗ рекомендовано использовать название «IgG4-связанное заболевание почек».

IgG4-СЗ является «молодой» патологией, открытой в начале 2000-х гг., в связи с этим данная рубрика отсутствует в международной классификации болезней 10-го пересмотра. Поражения при IgG4-СЗ могут кодироваться в нескольких рубриках в зависимости от локализации. В то же время установлено, что IgG4-CЗ и «мультифокальный фибросклероз» являются тождественными заболеваниями [42], поэтому диагноз может кодироваться в рубрике «системные заболевания соединительной ткани» (М 35.5 Многоочаговый фибросклероз) при мультиорганном поражении.

**1.2. Диагностика IgG4-связанного заболевания**

Симптомы и особенности патоморфологической картины IgG4-СЗ зависят от пораженного органа и стадии заболевания и поэтому создание единых критериев, по которым можно было бы установить диагноз всем пациентам, страдающим IgG4-CЗ, является сложной задачей [258]. В настоящий момент существуют органоспецифические критерии диагностики только АИП 1-го типа, БМ и IgG4-связанного заболевания почек [258]. Предложены критерии для диагностики IgG4-СХ [71], ГпТ [147], аортита [98].

В 2011 г. японской исследовательской группой, возглавляемой H. Umehara, предложены универсальные диагностические критерии IgG4-СЗ (рис. 1), основанные на трех ключевых признаках заболевания: 1) клиническом: увеличения пораженного органа; 2) серологическом: повышении в сыворотке иммуноглобулина G 4-го типа; 3) патоморфологическом: инфильтрации IgG4+ клетками в пораженном органе [258].



*Рис. 1.* Универсальные диагностические критерии H. Umehara с соавторами

Диагноз IgG4-СЗ является *достоверным* (definite)при наличии (1) увеличения органа и/или его дисфункции, (2) увеличения концентрации сывороточного IgG4 > 135 мг/дл и (3) соответствующей гистологической и ИГХ картины.

Диагноз IgG4-СЗ является *предполагаемым* (probable) при отсутствии повышения уровня IgG4 в сыворотке, наличии увеличения органа (1) и характерных ИГХ изменений в тканях (3).

Диагноз IgG4-СЗ является *вероятным* (possible) при наличии положительного клинического критерия (1) и серологического критерия (2), но при отсутствии характерных ИГХ изменений или в случае, если ИГХ исследование не проводилось.

Следует подчеркнуть, что гистологический критерий (3) считается более значимым, нежели серологический (2).

Чувствительность и специфичность критериев составляют 97,8 и 80 % соответственно [283].

Несмотря на то что IgG4 используется как основной и по сути единственный доступный в настоящее время маркер заболевания, именно он и является слабым местом критериев, так как его повышение (как в сыворотке, так и в тканях) относительно неспецифично и встречается при множестве других заболеваниях [26, 50, 235]. Также известны случаи «IgG4-негативного» заболевания. P. A. Hart с соавторами [84] описали трех пациентов с классической клинической картиной АИП 1-го типа и гистологической картиной лимфоплазмоцитарного панкреатита в отсутствие повышения IgG4 в крови и экспрессии IgG4 в ткани ПЖ.

Таким образом, для постановки диагноза IgG4-СЗ необходима клинико-лабораторная и клинико-морфологическая корреляция [50].

*Клинический критерий.* Классическим проявлением IgG4-СЗ является увеличение размера пораженного органа, которое может быть как диффузным, так и узловым [17]. Согласно диагностическим критериям H. Umehara также возможно обнаружение дисфункции органа без изменения его размеров (например, при IgG4-связанном заболевании почек).

*Серологический критерий.* Впервые связь склерозирующего АИП с повышением уровня IgG4 в сыворотке крови было установлено Н. Hamanо с соавторами в 2001 г. [77]. По их данным, использование уровня IgG4 сыворотки > 135 мг/дл обладало 95 % чувствительностью и 97 % специфичностью в дифференциальной диагностике склерозирующего панкреатита и рака ПЖ [77]. В последующих исследованиях было показано, что уровень IgG4 сыворотки > 135 мг/дл может применяться и для диагностики IgG4-CЗ внепанкреатической локализации (сиалоаденита/дакриоаденита, поражений почек) [163, 192]. На другие локализации IgG4-СЗ результаты этих исследований были просто экстраполированы.

Уровень IgG4 сыворотки коррелирует с активностью заболевания, числом пораженных органов и у пациентов с мультиорганным поражением может быть повышен в десятки раз [127, 273]. Однако в настоящее время хорошо известно, что у существенного числа пациентов с IgG4-СЗ (10–36 %), особенно на ранней стадии заболевания, получающих лечение ГК и/или с поражением только одного органа, уровень IgG4 сыворотки может не превышать нормальных значений [26, 84, 273]. Для диагностики таких случаев рядом авторов предлагалось использовать показатель соотношения IgG4/IgG в сыворотке > 8 % [163], но в более поздних исследованиях было показано, что он не имеет преимуществ перед определением только IgG4 сыворотки [26].

Повышение IgG4 сыворотки не является специфичным для IgG4-СЗ и встречается при множестве других заболеваний. В исследовании M. N. Carruthers и соавторов [26] в большой неазиатской группе пациентов с повышением IgG4 сыворотки (*n* = 380) диагноз IgG4-СЗ был установлен только 34 % пациентов. Другими заболеваниями, протекающими с повышением IgG4 сыворотки, являются: ревматологические заболевания (ревматоидный артрит, системная склеродермия, болезнь/синдром Шегрена, синдром Черджа — Стросса, болезнь Бехчета, системная красная волчанка, ANCA-ассоциированные васкулиты), гематологические заболевания (БК, лейкемия), БА, хронический синусит, заболевания печени и ПЖ (гепатиты различной этиологии, цирроз печени, первичный склерозирующий холангит), ЗО (холангиокарцинома, аденокарцинома ПЖ), инфекционные заболевания и др. [26, 284]. Чувствительность определения IgG4 для постановки диагноза IgG4-СЗ составила 90 %, специфичность 60 %, положительная и отрицательная прогностическая значимость 34 и 96 % соответственно [26]. При повышении диагностического уровня IgG4 сыворотки вдвое (до 270 мг/дл) специфичность возрастает до 91 %, однако чувствительность падает до неприемлемо низкого уровня в 35 % [127]. В другой работе американских авторов в группе пациентов с различными заболеваниями ПЖ чувствительность и специфичность повышения IgG4 > 140 мг/дл в диагностике IgG4-СЗ составила 76 и 93 % соответственно, а при IgG4 > 280 мг/дл — 53 и 99 % соответственно [73].

При крайне высоких значениях IgG4 сыворотки могут встречаться ложноотрицательные результаты анализа крови на IgG4 за счет эффекта прозоны (при нефелометрическом определении уровня IgG4 сыворотки в случае избыточного присутствия в среде антигена (IgG4) измерение производится некорректно при отсутствии должного разведения образца тестируемой сыворотки). По данным A. Khosroshahi с соавторами [127], до 26 % отрицательных результатов тестирования сыворотки на IgG4 могут быть получены за счет этого феномена, поэтому при наличии расхождений с клинической картиной необходимо ставить перед лабораторией вопрос о повторном определении IgG4 с разведениями сыворотки.

*Патоморфологический критерий.* Биопсия пораженного органа с последующим гистологическим и ИГХ исследованием является «золотым стандартом» диагностики IgG4-СЗ [51]. Выбор органа и метода проведения биопсии крайне важны для получения корректных результатов. Биопсия некоторых органов сопряжена с серьезным риском осложнений (ПЖ, мозговые оболочки и др.), кроме того весь спектр характерных гистологических изменений встречается не во всех органах [50]. Так, например, относительно безопасный метод тонкоигольной биопсии и такой безопасный для биопсии орган, как МСЖ, часто оказываются неинформативны [51, 245]. Относительно легким и надежным органом для биопсии являются большие слюнные железы (в случае наличия их увеличения), в особенности ПЧЖ [54]. При использовании малоинвазивных хирургических техник (инцизионной биопсии ПЧЖ) риск серьезных осложнений практически отсутствует [6].

В 2012 г. международным коллективом исследователей IgG4-СЗ были опубликованы рекомендации по патоморфологической диагностике заболевания [50]. Основными гистологическими признаками IgG4-СЗ являются: 1) выраженный лимфоплазмоцитарный инфильтрат, 2) фиброз, по крайней мере местами имеющий муароподобный паттерн, 3) облитерирующий флебит [50]. Для постановки диагноза «достоверного гистологического IgG4-СЗ» необходимо присутствие двух из вышеперечисленных признаков [50]. Важной дополнительной морфологической чертой является эозинофилия в тканях, также может встречаться умеренная гистиоцитарная реакция [50, 51]. Присутствие эпителиодноклеточных гранулем, выраженного нейтрофильного инфильтрата, нейтрофильных микроабсцессов, пенистых клеток обычно исключает диагноз IgG4-СЗ, так как является гистологическим признаком других заболеваний [50].

Важнейшее значение для постановки диагноза IgG4-СЗ имеет ИГХ исследование с окраской на IgG и IgG4. Подсчет клеток производится в трех непересекающихся полях зрения, в которых степень лимфоплазмоцитарного инфильтрата выражена максимально, при большом увеличении (увеличение в 40 раз) [50]. Имеет значение как абсолютное число IgG4+ клеток в ткани, которое непосредственно зависит от того, какой орган поражен, так и соотношение IgG4+ / IgG+ клеток в ткани [50]. При любой локализации IgG4-СЗ диагностическим считается соотношение IgG4+ / IgG+ ≥ 40 % [50]. Использование соотношения IgG4+ / IgG+ ≥ 40 % является более надежным показателем, чем абсолютное число IgG4+ клеток в полях зрения (специфичность 90,2 против 58,8 %) [49, 50, 51].

Экспрессия IgG4 в тканях не является специфичной чертой IgG4-СЗ и встречается при большом числе других заболеваний: первичном склерозирующем холангите, ANCA-ассоциированном васкулите, риносинусите, болезни Розаи — Дорфмана, БК и др.) [51]. J. D. Strehl и соавторы [235] установили, что IgG4+ клетки в количестве, превышающем диагностический уровень для IgG4-СЗ, присутствуют в качестве компонента неспецифического хронического воспаления в различных органах, например при ревматоидном синовите, воспалительных заболеваниях ротовой полости, некоторых кожных заболеваниях. Кроме того, IgG4+ плазматические клетки присутствуют в составе периопухолевого/внутриопухолевого инфильтрата при карциономах различной локализации [235]. По данным K. Harada и соавторов [80], у 43 % пациентов с холангиокарциномой в ткани определяется > 10 IgG4+ клеток. Точный механизм и значение этого феномена остаются не ясны. Таким образом, на основании обнаружения IgG4+ клеток нельзя исключить диагноз ЗО, который всегда является одним из основных при проведении дифференциального диагноза IgG4-СЗ [235].

Наиболее сложны для дифференциальной диагностики случаи, когда наблюдается перекрещение гистологических и ИГХ признаков заболеваний, например, при ГПА [51]. При ГПА помимо высокого числа IgG4+ клеток в тканях, которое может наблюдаться у трети пациентов с ГПА, встречается и муароподобный фиброз [27, 51]. Кроме того, у пациентов с ГПА может быть повышен уровень сывороточного IgG4 [27]. Обнаружение гранулематозного воспаления, гигантских клеток, присутствие нейтрофильных микроабсцессов, некротизирующего артериита чаще всего позволяет провести дифференциальный диагноз [51].

*Новые маркеры IgG4-СЗ.* Перспективным маркером, как диагностическим, так и для динамической оценки активности заболевания, является уровень цПБ. Плазмобласты представляют собой клетки промежуточной стадии между активированной В-клеткой и плазматической клеткой и имеют фенотип Cd19lowCD20-CD38+CD27+ [273]. Z. S. Wallace и соавторы [273] установили, что у пациентов с активным нелеченным IgG4-СЗ наблюдается существенное повышение уровня цПБ в крови, и что особенно важно, этот показатель не зависит от уровня сывороточного IgG4 [273]. Данный маркер гораздо лучше подходит и для оценки эффективности терапии. После терапии РТМ, когда пациенты достигали полной или частичной ремиссии, наблюдалось быстрое снижение уровня цПБ в отличие от уровня сывороточного IgG4, который снижался гораздо медленнее и не нормализовался у большинства пациентов [273]. Перед возникновением обострения происходит быстрое повышение уровня цПБ [273]. При повышении уровня цПБ до 900/мл чувствительность теста составляет 95 %, специфичность 82 %, положительная и отрицательная прогностическая значимость 86 и 97 % соответственно [273].

Есть сообщение о повышении уровня FOXP3+ регуляторных Т-клеток в инфильтрате у пациентов с АИП 1-го типа, однако требуются дальнейшие исследования для определения значимости данной находки в диагностике IgG4-СЗ [50].

*Визуализационные методы исследования при IgG4-СЗ*. Методы визуализации (УЗИ, КТ, МРТ) играют важную роль в диагностике IgG4-СЗ. Отметим, что при МРТ в Т1 и Т2 режиме очаги IgG4-СЗ чаще являются гиподенсными.

Перспективным методом комплексной оценки пациентов с IgG4-СЗ является ПЭТ   
с 18F-ФДГ, комбинированная с КТ. Данный метод позволяет получить изображения всего тела и, помимо чисто анатомической локализации процесса, выявить очаги метаболической активности в различных органах [295]. По интенсивности накопления 18F-ФДГ возможно судить о том, какой процесс является преобладающим: активное воспаление или фиброзные изменения [295]. Позитронно-эмиссионная томография помогает выявить редкие локализации IgG4-СЗ (например, аортит), оценить системность поражений, выбрать оптимальное место для проведения биопсии и дать оценку эффективности проводимой терапии [295]. К сожалению, данный метод обладает ограниченной ценностью для дифференциальной диагностики очага активного IgG4-СЗ и ЗО, так как в обоих случаях наблюдается высокая метаболическая активность очагов [295].Для оценки IgG4-связанных поражений центральной нервной системы используется ПЭТ с 11С-метионином [143].

Сцинтиграфия с Ga-67 также позволяет получить изображения всего тела и выявить метаболически активные очаги, однако этот метод обладает меньшей точностью чем ПЭТ с 18F-ФДГ, комбинированная с КТ [102]. С другой стороны, это гораздо более доступное и дешевое исследование, которое может быть полезным в диагностике IgG4-СЗ [102].

В диагностике заболеваний панкреатобилиарной области широко применяются эндоскопические методы исследования. Оценка панкреатограмм, полученных в ходе ЭРХПГ, входит во многие критерии диагностики АИП 1-го типа [172, 201]. Помимо проведения контрастного рентгенологического исследования протоков современные эндоскопические методы исследования предоставляют широкие диагностические возможности: проведение биопсии большого дуоденального сосочка и взятие биопсии из желчного потока; проведение внутрипротокового УЗИ, позволяющего определить утолщение стенок протока, характер утолщения стенок и сосудистые характеристики в очаге заболевания; проведение ультразвуковой эластографии; проведение прицельной тонкоигольной биопсии под контролем эндоскопического УЗИ [118]. Все это, безусловно, повышает возможности безоперационной дифференциальной диагностики АИП 1-го типа и рака ПЖ.

Ни один клинический, рентгенологический, серологический или патоморфологический признак IgG4-СЗ не является абсолютно специфичным для данного заболевания, поэтому диагноз IgG4-СЗ никогда не должен основываться на какой-то одной находке [50]. Только комплексная клинико-лабораторная, клинико-рентгенологическая и патоморфологическая оценка позволяет провести дифференциальный диагноз с множеством других заболеваний и установить точный диагноз.

**1.3. Иммунологические аспекты IgG4-связанного заболевания**

О факторах, вызывающих IgG4-СЗ, и патогенезе заболевания точно известно немногое [47]. IgG4-связанное заболевание считается иммуноопосредованным заболеванием, однако, роль IgG4 точно не определена, специфических антител также на сегодняшний день не выявлено [10, 46].

Постоянно появляются новые публикации, описывающие различные узкие иммунологические аспекты заболевания, но по-прежнему остается больше вопросов, чем ответов.

**1.3.1. Микробные антигены и аутоантигены**

У некоторых пациентов с АИП 1-го типа и сиалоаденитом были выявлены потенциальные аутоантигены-мишени [46]. Это антигены эпителия протоков (карбоангидраза II и IV) и ацинарных клеток (лактоферрин, амилаза-α-А2, панкреатический трипсиноген и секретируемый панкреатический ингибитор трипсина). Однако данные антигены обнаруживаются не у всех пациентов и далеко не во всех органах-мишенях IgG4-СЗ, кроме того они неспецифичны [231].

Существует молекулярная мимикрия между человеческой карбоангидразой II и α-карбоангидразой *Helicobacter pylori*, а также между убиквитин-лигазой Е3 ацинарных клеток ПЖ и плазминоген-связывающим белком *Helicobacter pylori* [231]. У пациентов с АИП 1-го типа были выявлены антитела к плазминоген-связывающему белку *Helicobacter pylori*, которые в теории могут выступать в роли аутоантител [231].

Есть сообщения, что стимуляция мононуклеаров периферической крови лигандами Toll-подобных рецепторов вызывает продукцию IgG4 и ИЛ-10, что может указывать на возможность бактериальных триггеров вызывать продукцию IgG4 через механизмы естественного иммунитета [231].

Обсуждается роль вируса Эпштейн — Барра в развитии IgG4-связанной ЛАП [280].

**1.3.2. Генетические факторы**

В японской популяции HLA-DRB1\*0405 и HLA-DQB1\*0401 гаплотипы ассоциируются с развитием АИП [280]. В Корее с АИП ассоциированы гаплотипы HLA-DRB1\*0701 и DQB1\*0202 [280]. Развитие РПФ ассоциируется с HLA-DRB1\*03 [230]. Также установлена возможная связь с некоторыми другими генами, не принадлежащими к системе HLA [231].

**1.3.3. IgG4 антитела**

Роль IgG4 в патогенезе заболевания на сегодняшний день точно не установлена [46]. Иммунологические механизмы, приводящие к переключению В-клеток на синтез IgG4, также не до конца определены.

IgG 4-го типа представляет самый малочисленный (< 5 %) подкласс IgG, его концентрация в сыворотке крови здоровых людей составляет в среднем 0,35–0,51 мг/мл [186]. У лиц мужского пола и пожилых его уровень может быть выше и достигать 2 мг/мл [186]. IgG4 обладает пренебрежительно низкой способностью связываться с белковым комплексом С1q и не может вызывать активацию комплемента по классическому пути [186]. Он также обладает значительно более низкой по сравнению с IgG 1-го типа способностью связываться с Fcγ-рецепторами [186].

Строение константных доменов тяжелых цепей IgG4 и других субтипов IgG совпадает на 95 %, существенное отличие заключается в шарнирной части и СН3-домене тяжелых цепей IgG4, где происходит замена одного аминокислотного остатка, что приводит к формированию непрочных связей между двумя тяжелыми цепями IgG4 [10, 186]. В результате молекула IgG4 разрывается с формированием «половинок антител», которые в произвольном порядке связываются с «половинками» других молекул IgG4. Этот процесс называется «обмен Fab-фрагментами» и присущ только IgG 4-го класса. Формируются «биспецифические» антитела, имеющее два разных Fab-фрагмента, но функционально моновалентные. В результате IgG4, циркулирующие в крови, не могут формировать крупные иммунные комплексы с антигеном и активировать комплемент [46, 186].

В физиологическом состоянии уровень IgG4 повышается в ответ на продолжительную антигенную стимуляцию, например при аллергическом ответе, и направлен на ослабление иммунологического ответа на аллерген [46, 186]. Спектр цитокинов, потенцирующих секрецию IgE и IgG4, сходен (преимущественно ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-5 и др.) — это цитокины спектра Th2, и при IgG4-СЗ более чем у трети пациентов наряду с повышением IgG4 наблюдается сочетанное повышение IgE [186]. Точный механизм переключения В-клеток с синтеза IgE на IgG4 до конца не ясен [186]. В эксперименте *in vitro* было показано, что при добавлении ИЛ-10 (цитокина Treg) к стимулированным ИЛ-4 и ИЛ-13 мононуклеарным клеткам периферической крови человека происходит снижение синтеза IgE и повышение ИЛ-4-зависимого синтеза IgG4 [186, 250].

Учитывая вышесказанное, IgG4 традиционно рассматривался как анти-воспалительное антитело и, возможно, он не является причиной возникновения стереотипных фибровоспалительных изменений в разных органах при IgG4-СЗ, а наоборот, отражает защитную реакцию, направленную на снижение воспалительной активности [46].

С другой стороны, существуют заболевания с доказанной ролью IgG 4-го типа в качестве основного патогенетического фактора: обыкновенная пузырчатка (антитела к эпителиальному антигену десмоглеину), тромботическая тромбопеническая пурпура (антитело к металлопротеиназе ADAMTS13), ANCA-ассоциированные васкулиты, идиопатический МГН (антитела к фосфолипазе А2 М-типа) [46, 186, 231]. При IgG4-связанном ТИН может наблюдаться отложение IgG4-содержащих иммунных комплексов на базальной мембране канальцев, однако значение этого феномена непонятно [46, 231]. Возможно, IgG4 может активировать комплемент через альтернативный лектиновый путь [46].

H. Mattoo с соавторами [171] установили, что рекомбинантные моноклональные IgG4 антитела, клонированные из цПБ пациентов с активным IgG4-СЗ, проявляют признаки аутореактивности, даже несмотря на то, что специфические антигены не идентифицированы.

**1.3.4. Т-клетки**

Т-клетки, по всей видимости, являются важным звеном патогенеза IgG4-СЗ. Они представляют собой преобладающий компонент клеточного воспалительного инфильтрата в очагах поражения [50, 51].

Результаты работ по изучению роли различных популяций Т-клеток при IgG4-СЗ противоречивы [46, 111]. В течение длительного времени считалось, что Th2/Treg ответ является ведущим в патогенезе IgG4-СЗ [46]. В ряде работ было показано преобладание цитокинов Th2 ряда у пациентов с БМ, в тканях пациентов выявлялось повышение FOXP3 информационной РНК и CD4+CD25+ Treg клеток, а в крови повышение CD4+CD25high Treg-клеток [116, 231, 250]. Цитокины Тreg (ИЛ-10, ТФР-β) подавляют секрецию IgE В-лимфоцитами и обусловливают отложение экстрацеллюлярного матрикса активированными фибробластами [46, 186].

В других работах сообщается о преобладании Т-хелперов 1-го типа у пациентов с АИП и ССА [170, 195]. Кроме того, в недавней работе H. Mattoo с соавторами [170] установили, что циркулирующие Th2-клетки памяти определяются только у пациентов с сопутствующими атопическими заболеваниями. Поддержание же хронического воспаления, присущего IgG4-СЗ, маловероятно без формирования Т-клеток памяти [170].

Несмотря на то что репертуар цитокинов при IgG4-СЗ достаточно хорошо определен, какие именно клетки являются источником тех или цитокинов, остается неустановленным [46].

Фолликулярные Т-хелперы, дифференцирующиеся из Th2, могут иметь роль в патогенезе IgG4-СЗ [46]. Эти клетки участвуют в секреции ИЛ-21, который способствует формированию эктопических центров размножения и может напрямую ингибировать ИЛ-4-связанный синтез IgE, способствуя переключению В-клеток на синтез IgG4 [46, 158].

**1.3.5. В-клетки**

Важность роли В-клеток при IgG4-CЗ очевидна, учитывая высокое содержание IgG4 в сыворотке, IgG4+ инфильтрации в ткани и выраженный терапевтический ответ на анти-В-клеточную терапию [46].

H. Mattoo с соавторами [171] предлагают следующую модель патогенеза IgG4-СЗ: неизвестный антиген (аутоантиген или микробный) приводит к развитию специфических В-клеток, при участии активированных фолликулярных Т-хелперов они способствуют переключению на синтез IgG4 и приводят к клональной экспансии IgG4+ плазмобластов и плазматических клеток.

В крови пациентов с активным IgG4-СЗ повышено число олигоклональных цПБ, определяемых при проточной цитометрии как CD19+CD20+CD27+CD38+ [171, 248]. Четкая связь между исчезновением плазмобластов во время ремиссии и рециркуляции при возникновении рецидива доказывает то, что они могут играть важную роль в патогенезе заболевания и быть потенциальными терапевтическими мишенями [171].

Поскольку молекула IgG4 циркулирует в кровотоке около 3 недель, быстрое снижение уровня IgG4 сыворотки после анти-В-клеточной терапии, вероятно, связано с тем, что часть циркулирующего IgG4 продуцируется короткоживущими плазмобластами/плазматическими клетками и они не могут быстро восстановиться из-за деплеции прекурсоров В-клеток [171]. Учитывая, что наивные В-клеточные прекурсоры восстанавливаются «с нуля» после деплеции, неудивительно что при возникновении обострения доминируют абсолютно другие клоны плазмобластов, отличные от таковых в дебюте («клональная дивергенция»); это указывает на то, что   
В-клеточные прекурсоры могут проходить повторные циклы созревания и антиген-специфической селекции [46, 171]. Однако нельзя исключить, что хотя бы часть клонов может возникать из В-клеток памяти, переживших деплецию [171].

Скорее всего активированные В-клетки опосредованно участвуют в патогенезе IgG4-СЗ через активацию патогенетических CD4+ Т-клеток, предположительно выступая в роли антиген-презентирующей клетки [46].

Другим механизмом действия В-клеток может быть прямая активация миофибробластов, продуцирующих экстрацеллюлярный матрикс, и секреция профибротических цитокинов и стимулирующих антител, однако эта гипотеза остается непроверенной [46].

**1.3.6. Макрофаги**

В патогенезе IgG4-СЗ участвуют М2 макрофаги, которые вносят свой вклад в ангиогенез, иммуномодуляцию и фиброзообразование путем секреции различных молекул, включая профибротические факторы, такие как ТФР-β и тромбоцитарный фактор роста [46, 68]. Макрофаги пациентов с АИП 1-го типа могут стимулировать Toll- и NOD-подобные рецепторы и секретировать фактор активации В-лимфоцитов, вызывая продукцию IgG4 В-клетками [46].

**1.3.7. Базофилы**

Роль базофилов при IgG4-СЗ во многом неизвестна. Базофилы наряду с Т-клетками являются основным источником ИЛ-4 [46]. Активированные базофилы могут секретировать фактор активации В-лимфоцитов и ИЛ-13, усиливая продукцию IgG4 [46].

**1.3.8. Эозинофилы**

Эозинофилия в ткани является одной из характерных гистологических черт IgG4-СЗ, около трети пациентов имеют эозинофилию в периферической крови [48, 50]. С учетом высокой частоты аллергических проявлений при IgG4-CЗ и ассоциацию с повышением эозинофилов в крови и уровня IgE в сыворотке пациентов предполагался аллергический механизм возникновения заболевания [46]. Однако E. Della-Torre с соавторами [48] показали, что частота аллергических заболеваний у пациентов с IgG4-СЗ статистически не отличается от общепопуляционной, специфических аллергенов выделить не удается, а средний уровень сывороточного IgE и среднее число эозинофилов в крови достоверно не отличались у пациентов с атопическими проявлениями и без них. В любом случае активированные эозинофилы могут способствовать образованию фиброзных изменений в тканях путем продукции ТФР-β, ПФР и ИЛ-13, путем улучшения выживаемости IgG4+ плазматических клеток в очагах воспаления или путем up-регуляции антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса и презентации антигенов CD4+ Т-клеткам [46]. Эти гипотезы на сегодняшний день остаются непроверенными, а роль эозинофилов в патогенезе IgG4-СЗ — неясной.

**1.3.9. Тучные клетки**

M. Takeuchi с соавторами [248] установили, что тучные клетки могут являться источником цитокинов Th2-ряда (ИЛ-4) и цитокинов Treg-клеток (ИЛ-10, ТФР-β).

**1.4. Оценка активности IgG4-связанных заболеваний**

Инструмент для оценки активности заболевания необходим как в повседневной практике, так и при проведении клинических исследований. Американской группой исследователей был предложен «индекс ответа IgG4-CЗ», который позволяет оценить изменения в состоянии каждого отдельного органа-мишени в баллах от визита к визиту [24]. В «индексе ответа IgG4-СЗ» состояние каждого органа/системы оценивается врачом в баллах от 0 до 4 (0 — отсутствие признаков активного заболевания в органе, 1 — улучшение состояния органа, 2 — отсутствие изменений, персистентная активность, 3 — появление активности в новом органе или возобновление активности в том же органе у пациента, не получающего терапию на момент оценки, 4 — ухудшение, несмотря на проводимое лечение), кроме того в оценку входит уровень сывороточного IgG4, оценка необходимости срочного терапевтического вмешательства для предотвращения необратимых функциональных последствий, суточная и суммарная доза ГК. В рамках «индекса ответа» отдельно оцениваются необратимые органные поражения, возникшие в исходе заболевания или в результате его лечения. Оценка дается в баллах, однако они не суммируются с баллами оценки активности заболевания по органам и не входят в собственно «индекс ответа».

Уровень IgG4 в сыворотке коррелирует с числом пораженных органов, однако он может быть не повышен у 30–40 % пациентов и после лечения, даже успешного, в течение длительного времени оставаться повышенным [127, 273]. Это существенно ограничивает его применение для оценки активности заболевания, эффективности терапии и делает невозможным принятие терапевтических решений только на основании серологического исследования. Обсуждается целесообразность включения его в «индекс ответа» [25].

Пожалуй, наиболее чувствительным маркером активности IgG4-CЗ на сегодняшний день является уровень циркулирующих в крови CD19+CD20+CD27+CD38+ плазмобластов [171, 273].

**1.5. Органные поражения при IgG4-связанных заболеваний**

IgG4-связанное заболевание может поражать практически любой орган человека. Подробное описание каждой локализации не является задачей настоящей работы и, кроме того, потребовало бы объема, превышающего допустимый для диссертации. Однако мы стремились дать максимально полную картину возможных органных поражений при IgG4-СЗ, которая, во-первых, позволит оценить результаты настоящего исследования в контексте данных мировой медицинской литературы, а во-вторых, позволила бы оценить все разнообразие поражений, описанных на сегодняшний день.

**1.5.1. Аутоиммунный панкреатит 1-го типа (IgG4-связанный)**

Аутоиммунный панкреатит 1-го типа — это самостоятельная форма панкреатита, клинически характеризующаяся наиболее часто дебютом с обструктивной желтухи (при этом дополнительные образования в области ПЖ определяются не всегда), морфологически — диффузным или фокальным увеличением ПЖ и неравномерным сужением главного панкреатического протока, гистологически — выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией и фиброзом [196, 226].

Точная частота заболеваемости АИП 1-го типа в мире неизвестна. Большинство случаев данного заболевания описаны в азиатских странах, в первую очередь Японии и Кореи [109, 204]. По данным общенационального эпидемиологического исследования АИП в Японии на 2011 г. расчетное число больных составляет 5745 случаев (95% ДИ составляет от 5325 до 6164 случаев), это означает, что общая распространенность АИП на территории Японии составляет 4,6 на 100 000 населения [119]. По данным того же исследования соотношение мужчин и женщин составляет 3,7 к 1, средний возраст больных 66,3 ± 11,5 лет для мужчин и 64,0 ± 12,4 лет для женщин [119].

Название «АИП 1-го типа (IgG4-связанный)» является синонимичным названием «лимфоплазмоцитарного склерозирующего панкреатита», описанного К. Kawaguchi и соавторами в 1991 г. [122]. Лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит является преимущественным типом АИП на территории Японии и Кореи, в то время как в Европе и Северной Америке появлялись описания хронического неалкогольного АИП, имеющего другую морфологическую картину [31, 206]. Этот «другой» тип АИП получил название АИП с гранулоцитарно-эпителиальными поражениями или АИП 2-го типа [189, 189, 289]. Следует отметить, что на территории Японии АИП 2-го типа не встречается, в тексте большинства японских работ нет дифференцировки на 1-й и 2-й типы, но все ранее описанные случаи соответствуют картине лимфоплазмоцитарного склерозирующего панкреатита и их следует относить к АИП 1-го типа (IgG4-связанному) [109]. Аутоиммунный панкреатит 2-го типа не является IgG4-связанной патологией и в данном обзоре подробно рассматриваться не будет.

Наиболее часто АИП 1-го типа дебютирует с симптомов безболезненной желтухи, которая носит обструктивный характер (у 33–82 % больных), блок желчного протока происходит за счет увеличения ПЖ или сопутствующего склерозирующего холангита [29, 108, 196, 213, 268]. Другими частыми симптомами являются обнаружение образования в ПЖ (диффузное или фокальное увеличение) [226], дебют или ухудшение течения уже имеющегося СД чаще 2-го типа (35–77 % больных) [108, 196, 206]. По данным I. Nishimori с соавторами [187] среди пациентов с АИП 1-го типа у 66,5 % встречается СД, из них 33,3 % больных страдали СД до дебюта АИП, а у 51,6 % дебют обоих заболеваний примерно совпадал во времени.

Нарушение внешнесекреторной функции ПЖ также встречается у 70–75 % пациентов [196, 268]. Это происходит за счет механического препятствия оттоку панкреатического сока фиброзированной тканью ПЖ и клеточными элементами инфильтрата [196], а также за счет нарушения клеточных механизмов секреции ионов HCO3- клетками эпителия панкреатических протоков [138]. Болевой синдром при АИП 1-го типа не выражен или носит умеренный характер [29]. Около 15 % пациентов не предъявляют никаких жалоб, диагноз устанавливается случайно при УЗИ органов брюшной полости или при обследовании по поводу небольшого повышения уровня печеночных/панкреатических ферментов [196].

Интенсивные боли в животе, требующие постоянного приема обезболивающих препаратов, выраженное снижение массы тела, кахексия, потеря аппетита не характерны для АИП 1-го типа и подозрительны в отношении развития у пациента рака ПЖ или холангиокарциномы [226]. Более чем в 50 % случаев наблюдается ассоциация АИП 1-го типа с ССА/дакриоаденитом и РПФ [196].

*Серологические исследования при АИП 1-го типа.* Специфических маркеров АИП 1-го типа не существует. По данным японских авторов, при иммунологическом исследовании сыворотки крови выявляется гипергаммаглобулинемия (у 43 %), повышение уровня общего IgG (у 62–80 %) и IgG4 (у 68–92 %), иногда выявляются аутоантитела, ANA (у 22–75 %) и РФ (у 25 %) в низких титрах [119, 196, 206], у небольшого числа пациентов могут быть низкие титры ASMA (15 %) [206].

Среди всех перечисленных иммунологических показателей уровень IgG4 сыворотки обладает наибольшей диагностической ценностью в дифференциальной диагностике АИП 1-го типа и рака ПЖ, его чувствительность и специфичность составляет 80–86 % и 96–98 % соответственно [121].

Дифференциальная диагностика рака ПЖ и АИП 1-го типа дополнительно осложняется тем, что при АИП 1-го типа по разным данным у 8–58 % пациентов может наблюдаться повышение онкомаркеров (СА 19-9, СЕА), иногда весьма значительное [28, 90, 268].

У 50–68 % пациентов АИП 1-го типа ассоциирован с IgG4-связанными поражениями других органов [29, 79, 107, 196, 226, 255]. Наиболее частыми внепанкреатическими очагами являются склерозирующий холангит (более 70 % пациентов с АИП 1-го типа), ЛАП ворот печени (80,4 %), сиалоаденит (25,9 %), дакриоаденит (12,5 %), сиалоаденит/дакриоаденит (9,4–28,7 %), РПФ (10–14,4 %), ТИН (6,8 %), интерстициальная пневмония (7,1 %) [79, 119, 213, 268]. Ряд авторов обращает внимание на высокий уровень ассоциированных легочных поражений при АИП 1-го типа (13–16 % пациентов) [88, 91].

С момента возникновения первых японских критериев диагностики АИП в 2002 г. [206] в течение последующих 10 лет появилось около 10 различных наборов критериев [28, 30, 65, 135, 172, 197, 201, 204, 226]. Такое разнообразие критериев обусловлено во многом разницей в клинических подходах к диагностике АИП в разных странах. Так, в азиатских странах проведение ЭРХПГ обязательно для постановки диагноза АИП 1-го типа, а в западных странах от ее проведения часто отказываются в пользу магнитно-резонансной холангиопанкреатографии и малоинвазивных биопсийных техник (корбиопсия).

В 2011 г. появились объединенные международные консенсусные критерии диагностики АИП (ICDC, International Consensus Diagnostic Critera), в которых описаны алгоритмы диагностики АИП 1-го и 2-го типа [226]. Японские критерии 2011 г. являются адаптированной версией ICDC для диагностики АИП 1-го типа и в отличие от них просты и подходят для применения специалистами широкого терапевтического профиля в ежедневной клинической практике [119]. Диагностическая чувствительность пяти наиболее часто использующихся критериев диагностики АИП 1-го типа составляет 95,1 % (ICDC), 90,2 % (корейские критерии), 86,9 % (японские критерии 2011 г.), 83,6 % (азиатские критерии), 83,6 % (американские критерии HISORt) при 100 % специфичности для всех критериев [236].

*Визуализационные методы исследования при АИП 1-го типа.* Ультразвуковое исследование является хорошим скрининговым методом для выявления АИП 1-го типа [196]. При УЗИ определяется диффузно (сосискообразная ПЖ) или фокально увеличенная ПЖ пониженной эхогенности и утолщение стенок общего желчного протока (в 60 % случаев) [29, 196].

В связи с наличием фиброзных изменений в ПЖ при КТ отмечается медленное и отсроченное ее контрастирование [196]. Выявление капсулообразного «ободка» вокруг ПЖ является высокоспецифичным рентгенологическим симптомом АИП 1-го типа (определяется чуть меньше чем у половины пациентов) и не встречается при других заболеваниях [29, 196]. В некоторых случаях может наблюдаться нормальная КТ-картина ПЖ, поэтому отсутствие характерной рентгенологической картины при КТ не исключает диагноза АИП 1-го типа [196].

Наличие диффузного или фокального увеличения ПЖ, симптом «ободка» определяется и при МРТ [196]. Центральное место в диагностике АИП 1-го типа имеет ЭРХПГ, так как чувствительность магнитно-резонансной холангиопанкреатографии не позволяет с достаточной точностью определить сужения главного панкреатического протока и поэтому не может быть рекомендована для диагностики АИП 1-го типа, но может использоваться для динамической оценки стенозов главного панкреатического протока [109, 135, 196]. При ЭРХПГ выявляется диффузное или локальное сужение главного панкреатического протока с неровными контурами без выраженного расширения выше места стеноза, что является основой диагноза АИП 1-го типа [196]. До 80 % пациентов имеют сужения главного желчного протока [196].

Биопсия с последующим гистологическим и ИГХ исследованием является «золотым стандартом» диагностики, однако ПЖ является трудным для биопсии органом, а малоинвазивные биопсии часто оказываются неинформативны [29, 135]. В случаях фокального/сегментарного увеличения ПЖ гистологическая диагностика должна проводиться всем пациентам [196].

Длительный прогноз пациентов с АИП 1-го типа остается не совсем ясен [255]. Более 99 % пациентов с АИП 1-го типа отвечают на терапию ГК, однако уровень рецидивов очень высок (более 50 %) [106, 141]. В существенном проценте случаев (по разным данным — от 10 до 55 %) может наступать спонтанная ремиссия, чаще у серонегативных по IgG4 пациентов [83, 106]. Взаимосвязь злокачественных образований и АИП 1-го типа в настоящий момент до конца не ясна [85].

**1.5.2. Гепатобилиарные IgG4-связанные поражения**

Наиболее часто встречающимся гепатобилиарным поражением IgG4-СЗ является IgG4-CХ, также описаны IgG4-связанный холецистит [59], гепатопатия [53, 261], IgG4-связанный аутоимунный гепатит, лимфоплазмоцитарный воспалительный псевдотумор печени [209]. Ниже мы даем краткую характеристику только IgG4-СХ, так как именно эта локализация часто ассоциирована с АИП 1-го типа. Описание других гепатобилиарных локализаций можно получить в работах T. Umemura с соавторами [260, 261], M. Feely [59], G. Perricone [209].

Истинная распространенность IgG4-СХ неизвестна [198]. Болеют преимущественно мужчины (соотношение мужчин и женщин — три к одному), средний возраст составляет 63–69 лет [53, 71, 191, 198, 249]. В 70–90 % случаев IgG4-СХ ассоциировано с АИП 1-го типа, также описаны ассоциации с дакриоаденитом/сиалоаденитом (14 % случаев) и РПФ (9 % случаев) [71, 191, 198, 249]. Также IgG4-СХ может встречаться в качестве изолированного проявления IgG4-СЗ, но таких случаев крайне мало и они особенно трудны для диагностики [71, 191, 198, 249]. В 2012 г. японскими исследователями были предложены диагностические критерии IgG4-СХ [110].

Дифференциальный диагноз проводится с первичным склерозирующим холангитом, онкологическими заболеваниями, а также вторичными склерозирующими холангитами при камнях общего желчного протока, травме, перенесенных хирургических вмешательствах, врожденных аномалиях строения билиарного дерева, коррозивном холангите, ишемическом стенозе желчного протока, СПИД-ассоциированных холангитах [110].

**1.5.3. IgG4-связанное заболевание в области головы и шеи**

Органы головы и шеи — вторая по частоте локализация IgG4-СЗ после ПЖ [182]. Они поражаются у 20 % пациентов с IgG4-СЗ [109]. Случаи заболевания встречаются на всех континентах, практически во всех этнических группах, но 86,6 % случаев описаны в Японии, а еще 2 % из других азиатских стран [182]. Отражает ли эта цифра большее распространение данного заболевания среди азиатских стран или лучшее выявление заболевших — остается до конца не известным [182].

Средний возраст пациентов составляет 55–60 лет, что на несколько лет меньше, чем при IgG4-СЗ за пределами головы и шеи, причем заболевание встречается и в детском возрасте, соотношение мужчин и женщин примерно один к одному [182, 94, 104]. Отсутствие преобладания среди пациентов лиц мужского пола является одной из особенностей IgG4-СЗ в области головы и шеи [63]. Наиболее часто поражается орбита (52,6 % случаев), на втором месте находятся слюнные железы (22 % случаев), далее следуют ЛУ (по данным КТ до 75 % случаев), поражения ЩЖ (4,2 % случаев), синусо-назальные поражения и поражения дыхательных путей, кожи, тройничного нерва [94, 182]. Также описаны поражения полости среднего уха/сосцевидного отростка [36, 242].

В области головы и шеи IgG4-СЗ может сопровождаться очагами инвазии в твердую мозговую оболочку, очагами деструкции костей черепа, что всегда требует исключения онкологического характера процесса и других заболеваний, проявляющихся костной деструкцией [33, 54, 210].

К спектру IgG4-СЗ в области головы и шеи в настоящий момент относятся такие редкие заболевания, как идиопатический фиброз мягких тканей шеи [33] и эозинофильный ангиоцентрический фиброз [16, 52].

Очаги IgG4-СЗ в области головы и шеи имеют некоторые патоморфологические особенности. При поражениях ОУЖ и слезных желез имеется значительно более выраженная лимфоидная инфильтрация с формированием MALT-ткани, частое отсутствие облитерирующего флебита и выраженного фиброза (особенно при поражении слезных желез) [63]. Кроме того, у пациентов с поражениями в области головы и шеи имеется тенденция к более высоким цифрам IgG4 сыворотки, что может быть связано с более значительной лимфоидной стимуляцией [63]. По данным некоторых авторов двустороннее поражение слюнных желез и мужской пол являются факторами риска развития очагов IgG4-СЗ за пределами области головы и шеи [63].

**IgG4-связанный сиалоаденит.** Поражение слюнных желез при IgG4-СЗ может быть односторонним, но чаще носит двусторонний характер [63, 148]. Практически во всех случаях поражаются ПЧЖ [87], часто в сочетании с ОУЖ, при этом по данным сцинтиграфии с 99mТс пертехнатом степень поражения ПЧЖ выше [148]. Гораздо реже встречается увеличение подъязычных и МСЖ [4, 12, 148].

Средний возраст пациентов с IgG4-связанным сиалоаденитом — 55 лет (23–80 лет), среди них часто встречаются аллергические заболевания и синусо-назальные поражения (риносинусит у 52 %, БА у 14 %), увеличение шейных ЛУ (71,4 %), снижение слуха (до 5 %) [148]. Повышение уровня сывороточного IgG, IgG4 и IgE встречается у большинства пациентов (53,8, 95 и 78,6 % соответственно), до 20 % пациентов имеют эозинофилию в крови [148].

Для подтверждения диагноза IgG4-СЗ и исключения других заболеваний, сопровождающихся увеличением слюнных желез, во всех случаях рекомендовано проведение биопсии [180, 245]. Биопсия МСЖ является технически простой и безопасной процедурой, однако МСЖ не подходит для надежной диагностики IgG4-СЗ [180, 245]. При IgG4-СЗ в МСЖ практически всегда отсутствует фиброз и у 40 % пациентов определяется низкое соотношение IgG4+ / IgG+ клеток (< 40 %) [245]. При этом по биопсии ПЧЖ диагноз «IgG4-связанный сиалоаденит» можно установить в 100 % случаев [180, 245].

Дифференциальный диагноз IgG4-связанного сиалоаденита следует проводить с другими заболеваниями, проявляющимися увеличением больших слюнных желез: болезнью/синдромом Шегрена, ГПА, саркоидозом, злокачественными новообразованиями (неходжкинские лимфомы и солидные опухоли), неспецифическим хроническим сиалоаденитом [44].

**IgG4-связанный склерозирующий сиалоаденит (опухоль Кюттнера).** Впервые «плотная опухоль» ПЧЖ была описана Н. Kuttner в 1896 г. [144]. Связь с IgG4-СЗ убедительно доказали S. Kitagawa с соавторами [137], описавшие характерные гистологические черты опухоли Кюттнера, сходные с таковыми при IgG4-СЗ. Эти данные были подтверждены в исследовании J. T. Geyer и соавторов [69] на когорте больных из стран Запада.

При IgG4-связанный ССА практически всегда поражаются исключительно ПЧЖ, но описаны случаи вовлечения ОУЖ и МСЖ [69, 70, 100]. Поражение ПЧЖ может быть диффузным или фокальным.

Истинная распространенность IgG4-связанного ССА неизвестна. Средний возраст пациентов составляет 60 лет, соотношение мужчин и женщин практически равное, двустороннее поражение наблюдается у большинства больных [69, 70].

Основной жалобой пациентов является наличие плотного, чаще симметричного, образования в подчелюстной области, общее состояние обычно не нарушается [69, 70]. Около 20–25 % пациентов имеют системное течение IgG4-СЗ [69, 70]. Функция слюнной железы по сравнению с БШ страдает значительно меньше: небольшое снижение саливации по данным стоматологических тестов наблюдается у 81 %, при этом в основном страдает базальная секреция, существенные нарушения слюноотделения имеются у 35,7 % пациентов [70, 148].

Повышение IgG4 сыворотки в той или иной степени выявляется у половины пациентов с IgG4-связанным ССА, однако его может и не быть, особенно у пациентов с изолированным поражением ПЧЖ [70]. Иногда выявляется ANA при отрицательных показателях Anti-SS-A (Ro) и Anti-SS-B (La) [70].

«Золотым стандартом» диагностики IgG4-связанного ССА является биопсия слюнной железы, при этом гистологическая картина имеет некоторые особенности. В ПЧЖ при IgG4-связанного ССА, как и в ПЖ при АИП 1-го типа, встречаются все гистологические признаки IgG4-СЗ [54]. При малом увеличении железа имеет характерный вид «паззла» — дольки с воспалительным инфильтратом (прокрашиваются фиолетовым) разделены расширенными стромальными прослойками (прокрашиваются розовым) [54, 69]. Другим характерным признаком является обнаружение крупных лимфоидных фолликулов с центрами размножения неправильной формы / прогрессивной фолликулярной гиперплазии [54, 69]. Лимфоэпителиальные поражения отсутствуют [69, 70].

Дифференциальный диагноз основан на результатах патоморфологического исследования и проводится с другими формами хронического сиалоаденита (при БШ, неспецифическом хроническом сиалоадените, сиалолитиазе) и лимфомами (в первую очередь MALT-типа) [119, 171].

Прогноз заболевания благоприятный, однако описаны случаи формирования MALT-лимфомы и протокового рака ОУЖ на фоне ССА [69, 74, 190].

**IgG4-связанный сиалоаденит/дакриоаденит (БМ).** Болезнь Микулича как нозологическая единица имеет долгую и запутанную историю. Названа она по имени польско-австрийского хирурга J. Mikulicz-Radecki, который впервые описал больного с идиопатическим увеличением всех групп слюнных и слезных желез без существенного снижения их функции и выраженной лимфоидной инфильтрацией при гистологическом исследовании. Впоследствии любое увеличение слюнных/слезных желез, в том числе при саркоидозе и туберкулезе, стали называть синдромом Микулича [243]. В середине ХХ в., после публикации в 1953 г. влиятельной статьи W. S. Morgan и B. Castleman [177], БМ считалась не самостоятельным заболеванием, а лишь проявлением БШ. Однако с накоплением данных о клинических различиях БМ и БШ, БМ была вновь определена как самостоятельная единица, в отечественной литературе в 1988 г. в статье М. В. Симоновой и соавторов [9], а в зарубежной лишь в 2005 г. [277].

В 2010 г. в Японии были утверждены диагностические критерии БМ, которые включали: 1) стойкое увеличение в течение более чем 3 месяцев по крайней мере двух пар желез (слезных, ОУЖ и/или ПЧЖ); 2) повышение уровня сывороточного IgG4 > 135 мг/дл; 3) типичную гистологическую картину с фиброзом/склерозом и лимфоидным инфильтратом с большим числом IgG4+ плазматических клеток (соотношение IgG4+ / IgG+ плазмоцитов > 50 %) [258]. Для диагноза БМ необходимо сочетание первого и второго критериев или третьего критерия [258]. Чувствительность данных критериев составляет 92,0 %, специфичность 96,7 %, а положительная прогностическая значимость — 97,9 % [177].

Средний возраст пациентов с БМ составляет 57–59 лет (18–88 лет), при этом возраст дебюта у женщин в среднем на 5 лет меньше, соотношение мужчин и женщин — 1 к 1–1,7, заболеваемость в Японии составляет 0,48 случаев на 100 тыс. населения в год [165, 177, 241]. Основными симптомами у пациентов с БМ является массивное увеличение слюнных и слезных желез, у 2 % пациентов приводящее к нарушениям зрения (диплопия, амавроз), при этом симптомы сухости рта/глаз беспокоят около 60 % из них [177, 241]. Ксеростомия и ксерофотальмия встречается у 32,8–59,2 % и 37,5–44,9 % пациентов с БМ соответственно, что существенно меньше, чем у пациентов с БШ, до трети пациентов могут иметь признаки сухого кератоконъюнктивита [165, 177]. Общеконституциональные нарушения не очень характерны для БМ: лихорадка встречается у 6 %, недомогание у 14 %, снижение веса у 4 % [177]. До 15 % пациентов беспокоят артралгии [165].

Болезнь Микулича часто сочетается с такими аллергическими заболеваниями, как аллергический ринит (10–51 %) и БА (14–39 % пациентов) и сопровождается существенным повышением уровня общего IgE сыворотки [165, 167, 241].

Довольно часто наблюдается снижение обоняния, по разным данным от 10 до 45 %, при этом многие пациенты не осознают этого до начала лечения [181, 243].

При использовании высокочувствительных методик обследования (ПЭТ) экстрагландулярные поражения присутствуют у 93 % пациентов на момент постановки диагноза БМ [241]. Сочетание с РПФ наблюдается у 20 % пациентов, с АИП у 18,6 %, с ТИН у 15,7–17,2 %, с интерстициальным поражением легких у 9,4 %, с системной ЛАП у 30 % [165, 177, 241]. S. Matsui с соавторами [167] отдельно исследовали легочные проявления у пациентов с БМ и установили, что по данным КТ какие-либо поражения легких наблюдаются у 52 % пациентов. Также описаны случаи сочетания БМ и ГПМ, простатита, ГпТ, периаортита, перикардита, ТР, МГН [177].

Из иммунологических нарушений у пациентов с БМ более чем в половине случаев имеется гипергаммаглобулинемия, повышение уровня общего IgG, IgE (в 30 % случаев) и существенное повышение IgG4 сыворотки (в 95 % случаев) [241, 278]. У пациентов с вовлечением органов за пределами слюнных/слезных желез уровень общего IgG и IgG4 был достоверно выше (2482 ± 1351 мг/дл против 1872,5 ± 854,2 мг/дл, *р* < 0,01 и 862,1 ± 714,8 мг/дл против 478,1 ± 363,3 мг/дл, *р* < 0,001 соответственно) [278]. У 21–58 % пациентов наблюдается гипокомплементемия, в особенности при наличии поражения почек, у 12,9 % — повышение уровня СРБ, повышение титров РФ и ANA (у 26,6 и 23,4 % соответственно), при этом Anti-SS-A (Ro) антитела определяются лишь у единичных пациентов [165, 241].

При гистологическом исследовании ткани слюнных и/или слезных желез при БМ определяется достоверно меньшее по сравнению с БШ число клеток с явлениями апоптоза, что отражает отсутствие лимфоэпителиальных поражений и потенциальную обратимость имеющихся изменений под действием терапии [177].

Прогноз заболевания в целом благоприятный, однако, учитывая лимфопролиферативный характер заболевания, как и при БШ, существует риск развития неходжкинских лимфом [177]. M. Yamamoto и соавторы [279] определили предикторы развития рецидива БМ по исходным клинико-лабораторным характеристикам пациентов. Авторы установили, что в группе пациентов с отсутствием поражений за пределами слезных/слюнных желез предикторами рецидива были мужской пол и дебют заболевания в более молодом возрасте. В группе с системным течением IgG4-СЗ предиктором развития рецидива был низкий уровень IgG4 сыворотки в дебюте, также у этих пациентов выявлялся достоверно более высокий уровень РФ [279]. При низкой стартовой дозе ГК также имелась тенденция к рецидивам заболевания [279].

**IgG4-cвязаное заболевание орбиты.** По данным японского регистра из 1014 случаев ЛПЗ орбиты 26 % составили IgG4-СЗО и IgG4-позитивные MALT-лимфомы орбиты [104]. При IgG4-СЗО наиболее часто поражается слезная железа (55–88 %), экстраокулярные глазодвигательные мышцы (23–44 %), ретробульбарная клетчатка (55 %) и ветви тройничного нерва (38,5 %), реже заболевание поражает зрительный нерв (17 %), ткани век (12,3 %), локализуется в носослезном канале (1,5 %), слезном мешочке, может распространяться за пределы орбиты в крылонебную ямку (18,5 %) и/или инфраорбитальное отверстие [75, 104, 140, 220, 230]. Есть единичные описания поражения конъюнктивы с большим количеством IgG4+ клеток, однако с уверенностью судить о том, что они наблюдались именно в рамках IgG4-СЗ, не представляется возможным [205]. Описан дебют IgG4-связанного пахименингита со склерита и переднего увеита [133].

Средний возраст пациентов с IgG4-СЗО составляет 60–61 год (23–90 лет), что достоверно выше возраста пациентов с несвязанным с IgG4 воспалением орбиты (средний возраст составляет 57 лет, 13–88 лет), соотношение мужчин и женщин в большинстве исследований составляет примерно один к одному [104, 140, 230].

Основными жалобами пациентов с IgG4-СЗО является припухлость/отек век, который встречается в 100 % случаев при IgG4-связанном дакриоадените, и проптоз [75, 140]. Более чем у 50 % пациентов есть какие-либо офтальмологические симптомы: диплопия, птоз, нарушение полей зрения, боль в глазах, слезотечение, снижение остроты и нечеткость зрения, ограничение движений глазных яблок и в редких случаях тяжелый/осложненный синдром сухого глаза [75, 140]. Несмотря на вовлечение нервных стволов, лицевые боли и наличие чувствительных расстройств нехарактерно, хотя имеются единичные описания [75, 230]. По разным данным,   
30–88 % пациентов имеют сочетанные IgG4-связанные поражения других органов, выявляющиеся синхронно или метахронно (чаще всего сиалоаденит, АИП 1-го типа, РПФ, ЛАП шейная и/или внутригрудная), до половины пациентов имеет аллергические заболевания (аллергический ринит, БА, лекарственная аллергия) и/или синусит [140, 288].

Уровень IgG4 в сыворотке повышен у 91–100 % пациентов, причем его уровень достоверно выше у пациентов с системным течением IgG4-СЗ [140, 288]. У 50 % пациентов определяется повышение уровня IgE сыворотки, у 16 % — эозинофилия, 50 % имеют ANA, 8–23 % — положительный РФ [140, 142, 288].

D. T. Ginat и соавторы [75] выделяют следующие рентгенологические паттерны при IgG4-СЗО: 1) увеличение слезных желез, 2) утолщение экстраокулярных мышц, 3) пресептальный отек, 4) поражение клетчатки орбиты (диффузное или узловое), 5) периневральное поражение, 6) поражение слезного канала или мешочка. В отдельных случаях может наблюдаться деминерализация костной ткани орбиты [75].

По данным томографии, двусторонние поражения слезных желез выявляются чаще   
(в 50–93 % случаев), чем односторонние, хотя характер поражения может носить асимметричный характер [75, 140, 230]. Утолщение экстраокулярных мышц часто бывает унилатеральным (57,2 %) и затрагивает несколько мышц. По данным других авторов, наиболее часто поражается *m. rectus lateralis* (в отличие от эндокринной офтальтмопатии, при которой чаще всего поражаются *m. rectus inferior и medialis*) [289].

K. Ohshima и соавторы [194] установили, что двустороннее увеличение инфраорбитального нерва является по сути патогномоничным симптомом IgG4-СЗО. Данное наблюдение было подтверждено и в работе К. Takano и соавторов [244], в их группе пациентов увеличение подглазничного нерва, у некоторых больных асимметричное, наблюдалось у трети пациентов с БМ и коррелировало с уровнем сывороточного IgG4 и наличием мультиорганных поражений [244].

Дифференциальный диагноз в случае увеличения слезных желез, периневрального расположения очагов проводят с различными опухолями (железисто-кистозной карциномой, плоскоклеточным раком), шванномами, нейрофиброматозом, лимфомами, инфекционным дакриоаденитом, БШ, саркоидозом, хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатией, миофибробластическими опухолями, реактивной лимфоидной гиперплазией и идиопатическим воспалением орбиты [75, 230, 244, 288]. Дифференциальный диагноз миозита экстраокулярных мышц проводят с лимфомами, инфекционными поражениями и эндокринной офтальмопатией [75]. Даже массивное увеличение экстраокулярных мышц при IgG4-СЗО приводит к ограничению движений глазных яблок лишь в четверти случаев, в отличие от эндокринной офтальмопатии и идиопатического воспаления орбиты [230]. При поражении орбитальной клетчатки необходимо исключать целлюлит орбитальной клетчатки, саркоидоз и ГПА, при пресептальном отеке — целлюлит пресептальной клетчатки, лимфомы, травмы глаза [75].

Назначение стероидов в стандартной дозе эффективно в абсолютном большинстве случаев, однако уровень рецидивов составляет 18–50 % как на фоне поддерживающей терапии стероидами, так и на фоне их отмены [140, 288]. Есть отдельные описания неэффективности терапии IgG4-СЗО ГК и РТМ [288]. По данным T. Kubota с соавторами [142], предиктором раннего рецидива у пациентов с дакриоаденитом является повышение РФ > 30 ед/мл до начала терапии ГК [142]. Это было подтверждено и в других исследованиях [279]. По данным некоторых авторов, ответ на терапию коррелирует с уровнем повышения IgG4 сыворотки: чем ниже, тем хуже ответ на стероиды [288].

**IgG4-связанные поражения глотки, гортани и мягких тканей шеи.** Идиопатический фиброз тканей шеи (склерозирующий цервицит) впервые был описан D. H. Rice с соавторами в 1975 г., его проявлениями является формирование опухолеподобных очагов в мягких тканях головы и шеи [33]. W. Cheuk с соавторами [115] в 2010 г. описали небольшую группу пациентов с выраженным фиброзом тканей шеи с инвазией в мышцы, с формированием лимфоидных агрегатов в виде фолликулов, флебита с облитерацией просвета или без него и большим количеством IgG4+ клеток с соотношением IgG4+ / IgG+ клеток > 60 % [33]. Жалобы пациентов зависят от локализации «опухоли» и, помимо пальпируемого образования, могут включать затруднение дыхания, нарушения глотания, различные ощущения в горле, осиплость голоса, онемение [33].

Описали случаи IgG4-связанного поражения надгортанника и гортани, иногда с обтурацией просвета трахеи [139, 211].

**IgG4-связанные поражения ЛОР-органов и полости рта.** Поражения носа и/или параназальных синусов встречаются у 30–59 %, а по данным КТ — у 67 % пациентов с IgG4-CЗ, и часто ассоциируются с поражением слюнных желез, БМ и поражениями легких [94, 181]. Это в основном ХРС и псевдотуморозные поражения носа и/или синусов. Важной особенностью данной локализации IgG4-CЗ является возможное наличие костнодеструктивных изменений в черепе, что требует проведения дифференциального диагноза с другими заболеваниями: аутоиммунными (системными васкулитами, рецидивирующим полихондритом, поражениями носа при СКВ и БШ), саркоидозом, гистиоцитозами, онкологическими и онкогематологическими   
(NK/T-клеточная лимфома), инфекционными [45, 100].

Одним из первых исследований IgG4-связанного ХРС является работа H. Moteki с соавторами [181]. В их исследовании 33 % пациентов имели проявления ХРС. Наиболее частыми проявлениями ХРС при IgG4-СЗ были симптомы, связанные с повышением назальной секреции (риноррея в 70 % случаев, стекание отделяемого по задней стенке глотки в 80 % случаев), а не обструкцией (заложенность носа в 30 % случаев). По данным КТ, в большинстве случаев наблюдался двусторонний полисинусит с жидкостным содержимым. У 7 из 10 пациентов (70 %) была выявлена ассоциация с аллергическим ринитом, у 1 из 10 (10 %) — с БА, при этом повышение IgE наблюдалось практически у всех пациентов. При сравнении результатов гистологического и ИГХ исследования слизистой носа у пациентов с ХРС на фоне доказанного IgG4-СЗ и пациентов с неспецифическим ХРС никакой разницы в гистологической картине, в абсолютном и относительном количестве IgG4+ клеток не получено [94, 181, 193]. На основании этих наблюдений некоторые исследователи подвергают сомнению существование IgG4-связанного ХРС как самостоятельной манифестации IgG4-СЗ [193].

Однако другие авторы не согласны с этим утверждением. Так M. Suzuki и соавторы [237] выявили характерные для IgG4-CЗ патоморфологические изменения в слизистой носа и статистически достоверное различие в числе IgG4+ клеток, инфильтрирующих слизистую носа, у пациентов с IgG4-СЗ и пациентов контрольной группы (с аллергическим ринитом и здоровых индивидов). Разницу в результатах с предыдущим исследованием авторы объясняют бόльшим числом пациентов в их исследовании и другим подходом к формированию групп сравнения.

X. Hong с соавторами [94] также считают ХРС проявлением IgG4-СЗ на основании того факта, что он встречается у пациентов с IgG4-СЗ слюнных желез и орбит во много раз чаще, чем в общей популяции (58,8 против 8 %), часто в дебюте (27,5 %), и очень хорошо поддается иммуносупрессивному лечению [94].

Необходимы дальнейшие исследования для определения специфичности изменений слизистой носа при IgG4-СЗ и места ее биопсии в диагностике заболевания.

Другим редким проявлением является IgG4-связанный псевдотумор полости носа, в литературе описано около 10 случаев [56, 95, 100, 155, 210, 214]. Чаще всего он поражает носовую перегородку и параназальные синусы и может протекать с разрушением стенок верхнечелюстной пазухи, орбиты, носовых раковин и перегородки носа, основания черепа, проникая в окружающие анатомические структуры и ткани, включая полость черепа [155, 203, 210, 214]. Основными жалобами в этом случае является заложенность носа, кровянистые выделения/носовые кровотечения, рецидивирующие синуситы, седловидная деформация носа, а также симптомы, связанные с вовлечением окружающих структур (орбит, нервных стволов черепных ямок, носослезного канала, мягких тканей лица) [155, 210].

Недавно E. Della-Torre с соавторами [45] опубликовали описание четырех случаев IgG4-связанной «летальной срединной гранулемы». Другие подобные описания на сегодняшний день отсутствуют. У всех четырех пациентов наблюдалось прогрессивное разрушение тканей мягкого неба, с самоампутацией язычка мягкого неба у ¾ пациентов, лизисом костных структур твердого неба и носовой перегородки, проявлявшиеся хронической болью в горле, назальной регургитацией при глотании и гнусавостью голоса.

Частота поражения органа слуха при IgG4-СЗ точно не известна. Имеются лишь отдельные публикации, описывающие поражения среднего/внутреннего уха на фоне IgG4-СЗ [36, 94, 242].

Структуры ротовой полости поражаются при IgG4-СЗ редко. Описаны поражения твердого неба за счет увеличения МСЖ [12], вовлечение структур мягкого и твердого неба в IgG4-связанную «срединную летальную гранулему» [45], поражения нижней челюсти и альвеолярного отростка верхней челюсти (описаны подробно в разделе «IgG4-связанные поражения костей») [76, 199].

**IgG4-связанное заболевание щитовидной железы.** В настоящий момент к IgG4-связанным поражениям ЩЖ однозначно относят только ТР, относительно фиброзного варианта ТХ и IgG4-связанного тиреоидита между различными исследователями до сих пор идут споры [54].

*Тиреоидит Риделя.* Заболевание было описано в конце XIX в. и названо по имени автора, представившего описание трех случаев воспаления ЩЖ с формированием зоба «железной плотности» [87]. Гистологически ТР проявляется выраженным фиброзом части или целой ЩЖ с деструкцией ее архитектоники и распространением за пределы ЩЖ, облитерирующим флебитом и смешанным лимфоплазмоцитарным инфильтратом с примесью эозинофилов [42, 87]. Это очень редкое заболевание: по данным исследования из клиники Мейо, за 64-летний период из 56 тыс. тиреоэктомий ТР обнаружен лишь в 37 случаях, исходя из этих данных, заболеваемость составила около 1,06 на 100 тыс. населения [42, 87].

Средний возраст пациентов составляет 30–50 лет, женщины болеют в три раза чаще мужчин [87]. Клинически заболевание проявляется наличием безболезненного, каменистой плотности, увеличивающегося образования в области шеи, спаянного с окружающими тканями и не смещаемого при глотании, что часто вызывает подозрение на злокачественное заболевание ЩЖ [87]. Часто присутствуют симптомы компрессии окружающих органов: одышка, стридор, дисфагия, осиплость/потеря голоса, которые могут предшествовать появлению зоба [87]. По мере прогрессии фиброза ЩЖ и окружающих тканей снижается функция ЩЖ, а также в процесс могут вовлекаться паращитовидные железы с развитием гипопаратиреоза и гипокальциемии [87]. В определенный момент заболевания гипотиреоз наблюдается у 25–80 % пациентов, могут определяться антитела к ТГ и ТПО [87]. Также может наблюдаться и тиреотоксикоз, иногда с исходом в гипотиреоз [87].

У трети пациентов ТР может ассоциироваться с РПФ, фиброзирующим медиастинитом, IgG4-СХ, АИП, поражением слюнных желез, легких, псевдотумором орбит, и в течение многих лет рассматривался в спектре такого заболевания, как идиопатический мультифокальный фибросклероз [87]. В 2010 г. группой американских исследователей из Massachusetts General Hospital, США, была установлена связь части случаев ТР с IgG4-СЗ [42]. Существенная часть описанных в литературе случаев не удовлетворяет диагностическим критериям IgG4-СЗ в связи с отсутствием серологического исследования или низким соотношением IgG4+ / IgG+ в ткани, однако, учитывая крайне выраженные фиброзные изменения в ЩЖ при ТР, возможно, универсальные гистологические критерии диагностики IgG4-СЗ здесь неприменимы и требуется разработка отдельных органоспецифических критериев [247].

Прогноз ТР относительно благоприятный, он хорошо поддается терапии ГК, хирургическое лечение проводится чаще всего для облегчения симптомов сдавления [87].

*IgG4-связанный вариант ТХ.* Тиреоидит Хашимото (аутоиммунный тиреоидит) был описан Hakaru Hashimoto в 1912 г. [150]. Клинически он характеризуется наличием зоба, гипотиреозом и появлением антител к ТГ и/или ТПО в крови и имеет специфические гистологические признаки [150, 151]. В настоящий момент установлено, что ТХ представляет собой гетерогенную группу аутоиммунных поражений ЩЖ, которые отличаются клинически и гистологически [150]. Около 10 % ТХ составляет его фиброзный вариант, проявляющийся наличием очень плотного зоба, часто быстро растущего, симптомами сдавления и клинически выраженным гипотиреозом [150]. Гистологически фиброзный вариант ТХ характеризуется обширным замещением паренхимы ЩЖ фиброзной тканью, но в отличие от ТР, фиброз никогда не распространяется за пределы ЩЖ [150]. Y. Li с соавторами [151] отметили схожесть гистологических черт фиброзного варианта ТХ и IgG4-СЗ и впервые установили связь части случаев ТХ с IgG4 в сыворотке и ткани.

*IgG4-связанный тиреоидит.* T. Watanabe с соавторами [274] проанализировали группу из 114 пациентов с IgG4-СЗ (АИП 1-го типа, БМ, IgG4-СХ) и установили, что у 22 из 114 (19 %) имелся клинически выраженный или субклинический гипотиреоз, который не укладывался в картину ТР или ТХ. Для лучшего понимания значения этого наблюдения и его взаимосвязи с IgG4-СЗ необходимы дальнейшие исследования [54].

**IgG4-связанный ГпТ.** Гипофизит — хроническое воспалительное заболевание гипофиза, приводящее к его дисфункции [147]. Связь ГпТ с IgG4-СЗ была впервые установлена клинически в 2004 г. [267], а через три года получила и гистологическое подтверждение [14, 147]. По данным обзора H. Bando с соавторами [14], в 2014 г. в мире существовало всего 29 описаний IgG4-связанного ГпТ, большинство случаев из Японии. Истинная частота его неизвестна [14]. По данным исследования H. Bando с соавторами [14], частота IgG4-связанного ГпТ составила 4 % от всех случаев гипопитуитаризма/несахарного диабета, зафиксированных за год в одном клиническом центре Японии. Среди пациентов преобладают мужчины, средний возраст дебюта IgG4-СЗ и ГпТ составляет 60,6 ± 11,2 лет и 63,3 ± 10,4 лет соответственно [14]. По данным H. Bando, у 83 % пациентов имелся гипопитуитаризм, у 72 % — несахарный диабет, у 59 % — их сочетание [14]. Изолированный ГпТ встречается лишь в 14 % случаев, наиболее часто ГпТ сочетается с РПФ (38 %), интерстициальной пневмонией (28 %), БМ и АИП (24 %) и поражением ЛУ (18 %) [14]. Уровень IgG4 сыворотки обычно повышен, но назначение даже небольших доз ГК приводит к его быстрой нормализации, в связи с чем необходимо смотреть этот показатель у пациентов с ГпТ до начала терапии [19, 147].

**IgG4-связанный ГПМ.** Гипертрофический пахименингит — редкое воспалительное заболевание, проявляющееся локальным или диффузным утолщением твердой мозговой оболочки головного или спинного мозга, которое приводит к внутричерепной гипертензии и возникновению неврологического дефицита из-за сдавления нервных и сосудистых стволов [62, 174]. В абсолютном большинстве случаев поражается оболочка головного мозга [174]. Дифференциальный диагноз ГПМ обширен и включает аутоиммунные заболевания (ANCA-ассоциированные васкулиты, болезнь Бехчета, гигантоклеточный артериит, ревматоидный артрит), саркоидоз, инфекционные и онкогематологические заболевания, в части случаев причина остается неверифицированной и тогда речь идет об идиопатическом ГПМ [62]. По данным японского регистра пациентов с ГПМ, частота заболевания составляет 0,949 на 100 тыс. населения и его ведущими причинами в японской популяции является ГПА (30,2 %) и IgG4-СЗ (8.8 %), причем у 3,8 % пациентов отмечается сочетание гистологических признаков ANCA-васкулита (гранудемы, многоядерные клетки) и повышения IgG4 в сыворотке или инфильтрации IgG4+ клетками ткани мозговой оболочки [62, 174].

Пациенты с ГПМ предъявляют множество неврологических жалоб, но наиболее частой является головная боль (у 29–67 % пациентов) [62, 174]. Существенной разницы в клиническом течении и рентгенологической картине между IgG4-связанным и другими видами ГПМ нет [174]. Только тщательная гистологическая оценка позволяет точно поставить диагноз IgG4-связанного ГПМ [62, 174].

**1.5.4. Ретроперитонеальный фиброз/периаортит**

Ретроперитонеальный фиброз — редкое заболевание, проявляющееся образованием фибровоспалительного инфильтрата вокруг брюшной аорты и подвздошных сосудов и часто приводящее к формированию блока мочеточников/почек [35, 125, 254]. Ряд авторов рассматривает РПФ как особый вид периаортита [222, 234]. Ретроперитонеальный фиброз может сочетаться с расширением аорты и/или ее аневризмой [222, 254].

Впервые РПФ был описан во французской медицинской литературе в начале ХХ в. [254], однако часто его называют болезнью Ормонда, по имени американского уролога, описавшего в 1948 г. двух пациентов с обструкцией мочеточников вследствие РПФ [200].

Примерно три четверти случаев РПФ носят «идиопатический» характер, однако это диагноз исключения: необходимо тщательное обследование для исключения случаев вторичного РПФ вследствие приема некоторых лекарств (производные эрготомина, метисергид, метилдопа, гидралазин), лучевой терапии, инфекционных поражений (гистоплазмоз, актиномикоз, туберкулез), опухолей (неходжкинские лимфомы, саркомы, метастазы карциномы молочной железы и толстой кишки, миофибробробластическая опухоль), саркоидоза, травм забрюшинного пространства (гематомы, послеоперационные изменения), асбестоза, нелангергансного гистиоцитоза (болезнь Эрдгейма — Честера) [18, 39, 254, 263]. Также установлена связь РПФ с курением (при индексе курения более 20 пачка/лет) [18, 257].

Заболеваемость составляет по разным данным 0,1–1,3 на 100 тыс. населения в год [257, 265], а распространенность — 1,4 на 100 тыс. населения [254]. Средний возраст пациентов составляет 55–70 лет (33–79 лет), основная часть пациентов заболевает между 50 и 60 годами, болеют идиопатическим РПФ преимущественно мужчины (соотношение мужчин и женщин 1,6–3 к 1) [18, 35, 129, 265]. Описаны единичные случаи заболевания РПФ близнецов и сиблингов [264].

Связь между РПФ с мультифокальным фибросклерозом была известна еще несколько десятилетий назад [40], но связь с IgG4 впервые была установлена в работе Н. Hamano и соавторов в 2002 г. [78]. IgG4-связанный РПФ составляет более половины случаев (55–59 %) «идиопатического» РПФ, однако, вполне вероятно, что случаи, которые не соответствуют критериям диагноза IgG4-CЗ, также относятся к этой группе, просто являются другой стадией заболевания [129, 234, 293].

В большинстве работ отсутствует деление на IgG4-связанный и несвязанный с IgG4 РПФ, что затрудняет анализ результатов. А. Khosroshahi с соавторами [129] установили, что никакой разницы в демографических показателях и клиническом течении (симптомах дебюта, локализации процесса, рентгенологических признаках, частоты выявления аутоантител и повышения лабораторных показателей воспаления, ответе на терапию) между пациентам с IgG4-связанным и не-связанным с IgG4 РПФ нет. Достоверно отличалась только частота вовлечения других органов (46 % в группе IgG4-связанного РПФ и 0 % в группе несвязанного с IgG4 РПФ). Учитывая данные А. Khosroshahi и соавторов [129], результаты исследований, посвященных «идиопатическому» РПФ, вероятно, можно частично экстраполировать на IgG4-связанный РПФ, хотя, безусловно, требуются дальнейшие исследования с большим количеством пациентов для выявления возможных особенностей обеих групп больных.

*Критерии диагноза.* Отдельных критериев для диагностики РПФ в настоящий момент нет. Разные авторы пользовались разными критериями включения при изучении «идиопатического» РПФ, основным разногласием является объединение или не объединение в одну группу пациентов с «чистым» РПФ и пациентов с сопутствующей воспалительной аневризмой брюшной аорты и периаортитом [129, 222, 263]. В отсутствие поражения других органов дифференциальный диагноз между IgG4-связанным и несвязанным с IgG4 РПФ также возможно провести только на основании гистологического и ИГХ исследования [129].

*Клиническая картина.* Период от появления симптомов до постановки диагноза РПФ по данным литературы составляет в среднем 4–17 месяцев [265]. Наиболее частыми симптомами, с которыми обращаются за медицинской помощью пациенты с РПФ, является боль в боку или спине и отек нижних конечностей, иногда ассиметричный [129]. Иногда образование в брюшной полости является случайной находкой во время обследования по другому поводу (до 10 % пациентов) [125]. По данным P. J. Scheel с соавторами [222] болевой синдром присутствует у 94 % пациентов. Боль может иррадиировать в паховую область и верхние отделы бедра, в некоторых случаях боль возникает остро, симулируя почечную колику [222, 265]. Болевой синдром чаще всего присутствует на фоне общеконституциональных симптомов: общего недомогания более чем у 90 % пациентов, утомляемости у 53–60 %, снижения веса у 36–54 % пациентов (иногда весьма значительного), ночной потливости 28 %, лихорадки у 4–20 %, дурноты/рвоты у 25–32 % [18, 222]. Другими симптомами являются: дебют артериальной гипертензии у 33 %, отек нижних конечностей у 8–23 % и гидроцеле у 27 % вследствие сдавления нижней полой и подвздошных вен, боль в области мошонки у 15–46 %, анорексия у 17 %, легочная эмболия у 6 %, запоры у 30 %, изменение частоты мочеиспускания почти у половины пациентов, описан случай нарушения эякуляции [183, 222, 265]. По мере прогрессии заболевания присоединяются симптомы, связанные уже с осложнениями РПФ [18]. Обструкция мочеточников наблюдается у абсолютного большинства пациентов — до 95,5 % [18]. У небольшого числа пациентов присутствует компрессия артериальных стволов (почечных артерий, подвздошных сосудов, сосудов брыжейки) в связи с чем могут появляться симптомы перемежающейся хромоты, почечной артериальной гипертензии, ишемии кишечника [222, 254, 264, 265].

Осложнения развиваются примерно у половины больных РПФ [18]. Наиболее частым является гидронефротическая трансформация почек, наблюдающаяся по разным данным (во многом зависит от того у кого наблюдались пациенты: у нефрологов или ревматологов) у 33–00 % пациентов, и атрофия почки/почек (17–20 %) [18, 129, 265, 266]. Сосудистые осложнения встречаются чуть меньше чем у трети пациентов, чаще всего компрессия нижней полой вены, у 2–5 % — илеокавальный тромбоз, компрессия почечных и мезентериальных сосудов (артерий) имеется   
у 3–19 и 2 % пациентов соответственно [18, 222]. Есть случаи развития толстокишечной непроходимости и обструкции тонкого кишечника (2–3 %), развития ретроперитонеальных кист [18, 103].

У 5–60 % пациентов определяются ANA, РФ в низких титрах (у 9 % пациентов), редко могут выявляться ANCA без признаков сопутствующего системного васкулита [125, 129, 222, 265]. Повышение IgG4 сыворотки встречается у большинства пациентов с IgG4-связанным РПФ [129, 294]. Более чем у 60 % пациентов с РПФ определяется повышение СОЭ и СРБ, иногда небольшой тромбоцитоз, гипергаммаглобулинемия, однако данные находки обладают низкой специфичностью и чувствительностью в диагностике РПФ [61].

Следует отметить, что уровень повышения острофазовых показателей (СРБ и СОЭ) до начала лечения коррелирует только с уровнем болевого синдрома и общего недомогания, но не отражает размеров и распространенности ретроперитонеального образования, не коррелирует с частотой развития рецидивов и не является предиктором ответа на терапию [208]. L. G. Pelkmans с соавторами [208] показали, что скорость снижения острофазовых показателей не коррелирует с наличием симптоматического улучшения и времени, необходимым до его наступления, также она не отражает степень уменьшения ретроперитонеального образования на ранних сроках (6 недель от начала терапии) наблюдения и начинает коррелировать с размерами образования (по данным КТ) только через 4–8 месяцев наблюдения. Авторы заключают, что надежным методом динамической оценки размеров образования является только КТ органов брюшной полости [208].

*Визуализация.* Обнаружение мягкотканного образования вокруг инфраренального участка аорты и/или подвздошных сосудов является *sine qua non* РПФ [222, 265]. Более редкими локализациями образования являются: пресакральное, ретровезикальное, параколитическое, перидуоденальное, перипанкреатическое, тазовое, в воротах почек [264, 265]. Для диагностики РПФ методом выбора является КТ или МРТ с контрастированием, урография утратила свою актуальность [173]. Использование ПЭТ с 18F-ФДГ, комбинированной с КТ, позволяет более точно локализовать метаболически активные очаги РПФ и может использоваться для мониторинга активности заболевания/эффективности терапии, позволяет отобрать пациентов, подлежащих медикаментозному лечению (с очагами активного накопления ФДГ), и избежать ненужной терапии в случае остаточных фиброзных изменений [173, 286]. Повторное рентгенологическое исследование для оценки динамики размеров ретроперитонеального образования проводят в среднем через 4–6 месяцев от начала терапии, у большинства пациентов остается резидуальное образование [263, 266].

*Гистологическая картина.* Единого мнения среди специалистов в вопросе о том, требуется ли биопсия при типичной КТ/МРТ картине, нет [18, 129]. Биопсия также показана при нетипичном расположении образования, подозрении на злокачественный характер образования, при прогрессии заболевания на фоне терапии и в центрах с ограниченным опытом наблюдения/лечения пациентов с РПФ [18].

*Лечение*. Исторически уретеролиз считался «золотым стандартом» лечения РПФ, однако даже после анатомической коррекции у многих пациентов наблюдалась прогрессия заболевания, в связи с чем начали применять ГК, что практически вдвое уменьшило число рецидивов обструкции мочевыводящих путей [160, 222]. В настоящий момент хирургическое лечение имеет вспомогательное значение и применяется в основном для лечения осложнений РПФ [18, 222].

Помимо ГК-терапии в лечении РПФ применяется также тамоксифен [263].

В настоящий момент не существует ни одного надежного клинического или лабораторного маркера хорошего ответа на терапию [266]. Эффективность терапии оценивается только по совокупности клинических признаков (наличие общеконституциональных симптомов, боли), лабораторных маркеров (уровень острофазовых показателей) и результатов рентгенологических методов исследования (размер образования и наличие гидронефроза по данным КТ/МРТ) [208].

*Прогноз.* При раннем начале лечения прогноз в целом благоприятный. Известны отдельные случаи спонтанной ремиссии [263]. Нарушение функции почек развивается более чем у 60 % пациентов, но они чаще обратимы [263, 265, 266]. Мочеточниковые стенты также удается удалить у большинства пациентов по разным данным через 5–19 месяцев терапии. Терминальная почечная недостаточность, требующая гемодиализа, развивается у 2–4 % пациентов [18, 266]. У большинства пациентов с РПФ имеется высокий риск развития кардиоваскулярной болезни, поэтому нельзя исключить роли в том числе и нефроангиосклероза в развитии почечной недостаточности [266].

Прогностически неблагоприятными находками у пациентов с РПФ является дилатация и аневризма брюшной аорты [265]. Аневризмы аорты при РПФ имеют более толстые стенки, по сравнению с аневризмами при других формах аортита, и менее склонны к разрыву. В то же время имеются противоречивые данные о влиянии стероидной терапии на вероятность увеличения или разрыва аневризмы — одни авторы сообщают о повышении частоты разрывов, в других работах это не подтверждается [293].

Ретроперитонеальный фиброз — заболевание, склонное к рецидивирующему течению. Уровень рецидивов в зависимости от тактики ведения составляет 9–72 %, и происходят они как в ранние сроки на фоне снижения ГК или поддерживающей терапии, так и спустя многие месяцы уже «на чистом фоне» [263, 266]. В исследовании по длительному (более 4 лет) наблюдению пациентов с РПФ уровень рецидивов составил 12 % [125]. Не существует ни одного надежного предиктора развития рецидива РПФ [264]. Отмечен высокий уровень развития онкологических заболеваний — 6 %, в основном злокачественные лимфомы и урологический рак (простаты, почки).

*Дифференциальный диагноз* проводят свторичными вариантами РПФ (см. выше).

**1.5.5. IgG4-связанный аортит/артериит**

Связь между IgG4-СЗ и аортитом/периартериитом была установлена относительно недавно. Поражения сосудов проявляются утолщением их стенок и/или формированием аневризм, чаще одиночных [239]. IgG4-связанный аортит / аневризма аорты относится к группе неинфекционного аортита, при поражении брюшного отдела принято говорить о воспалительной аневризме аорты.

Кроме аорты могут поражаться и ее крупные ветви (подвздошные артерии, мезентериальные артерии, селезеночная артерия, подключичная артерия) и коронарные артерии [98, 120, 168, 239, 246, 293].

Специфических клинических признаков и маркеров IgG4-СЗ аортит/артериит не имеет, биопсия сопряжена с риском тяжелых кровотечений, поэтому в предоперационном периоде при отсутствии поражения других органов, характерных для IgG4-СЗ, диагноз IgG4-связанного   
аорита/периартериита устанавливается лишь в единичных случаях [98].

*Дифференциальный диагноз.* Дифференциальный диагноз IgG4-связанного аортита проводится с аортитами, возникающими в рамках системного васкулита крупных сосудов (гигантоклеточный артериит, артериит Такаясу, синдром Когана) [232]. Аортит также может быть проявлением ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, системной красной волчанки, рецидивирующего полихондрита, болезни Бехчета, ГПА, саркоидоза [232]. Также необходимо проводить дифференциальный диагноз с инфекционным аортитом при сифилисе, туберкулезе и других бактериальных инфекциях (*Salmonella, Staphylococcus* и *Streptococcus spр.*) [93].

**1.5.6. IgG4-связанное заболевание легких**

В грудной полости IgG4-СЗ может поражать легкие, бронхи, лимфатические узлы и значительно реже плевру [22, 166, 285]. Недавно описан первый случай ассоциированной с IgG4-СЗ легочной артериальной гипертензии [101]. IgG4-связанные поражения легких крайне многообразны по своим рентгенологическим признакам и неоднородны по патоморфологическим проявлениям, с этим связаны значительные сложности в диагностике этого состояния [166].

Легочные очаги наблюдаются, по разным данным, у 13–54 % пациентов с IgG4-СЗ других локализаций, ряд авторов обращает внимание, что особенно часто они формируются у пациентов с АИП 1-го типа и IgG4-связанном сиалоадените [88, 91, 167, 272, 285]. Впервые очаги интерстициальной пневмонии у пациента с АИП были описаны в 2004 г. T. Taniguchi и соавторами [166].

IgG4-ЗЛ болеют преимущественно пожилые мужчины, средний возраст пациентов составляет 62–69 лет [166, 291]. Большинство пациентов с IgG4-ЗЛ асимптомны и поражения легких выявляются при обследовании по поводу IgG4-СЗ другой локализации [166]. От трети до половины пациентов имеет умеренно выраженные жалобы на кашель, одышку при нагрузке, иногда боли в грудной клетке и кровь в мокроте, общеконституциональные симптомы не характерны [166, 291, 285].

Достаточно часто у пациентов наблюдаются иммунологические нарушения: определяются ANA (67 % пациентов), РФ (40 % пациентов), повышение IgE (до 100 % пациентов), снижение компонентов комплемента (50 % пациентов), у единичных пациентов определяются   
anti-SS-A антитела, уровень воспалительных маркеров (СРБ, ИЛ-6) остается нормальным [166]. Уровень IgG4 сыворотки повышен у всех пациентов с легочными очагами, но может быть нормальным у части пациентов с поражением плевры [291].

D. Inoue с соавторами [97] описали четыре рентгенологических паттерна при IgG4-ЗЛ: 1) узловое уплотнение, 2) округлые участки изменений по типу «матового стекла», 3) альвеолярный интерстициальный тип (диффузные ретикулярные изменения в нижних отделах легких и изменения по типу «сотового легкого», бронхоэктазия), 4) бронховаскулярный тип (утолщение бронховаскулярных пучков и интерлобулярных септ). Недавно группа исследователей из клиники Мейо описала IgG4-связанное поражение легких с формированием множественных толстостенных полостей в верхних и нижних долях [105]. У одного и того же пациента обычно наблюдается сочетание разных паттернов поражений в разных участках легких, что существенно затрудняет интерпретацию рентгенологических изменений [97].

Все рентгенологические типы поражения легких характеризуются сходной патоморфологической картиной, что позволяет отнести их к проявлению одной и той же болезни — IgG4-ЗЛ [97, 291]. С другой стороны, морфологические проявления различных заболеваний в легких (ГПА, саркоидоза, лимфоматоидного гранулематоза, воспалительной миофибробластической опухоли, гистиоцитозов и др.) могут иметь значительно сходные с IgG4-ЗЛ черты, а некоторые случаи IgG4-ЗЛ демонстрировать признаки других заболеваний (например, экспрессировать белок S100) [22, 285, 291]. Учитывая анатомические особенности легких, муароподобный паттерн фиброза может быть не выражен [285]. При узловом типе поражения легких, помимо облитерирующего флебита, в 50–67 % случаев наблюдается облитерирующий артериит, который не встречается при IgG4-СЗ других локализаций [166, 291].

Терапия ГК эффективна при IgG4-ЗЛ, однако нередко остаются остаточные фиброзные изменения в легких [291]. Есть сообщения о раковой трансформации в очагах IgG4-связанного поражения легких и сочетании IgG4-ЗЛ и рака легкого [99, 291].

Дифференциальный диагноз с другими заболеваниями, протекающими с легочными поражениями, может быть весьма трудным [22]. В случае узловых уплотнений и округлых очагов «матового стекла» дифференциальный диагноз проводят в первую очередь с раком легких, при альвеолярно-интерстициальном типе — с неспецифической интерстициальной пневмонией, при бронховаскулярном типе — с саркоидозом, ЛПЗ, в том числе БК [22, 97].

**1.5.7. IgG4-связанная лимфаденопатия**

Увеличение ЛУ часто встречается при IgG4-СЗ различных локализаций и при использовании дополнительных методов исследования выявляется у большей части пациентов [166]. Экстранодальные IgG4-связанные поражения могут возникать до, после или одновременно с выявлением ЛАП [64]. Лимфаденопатия может быть и самостоятельным проявлением IgG4-СЗ, однако ее частота неизвестна. Лимфаденопатия может быть региональной или системной и требует проведения дифференциальной диагностики с гематологическими (болезнь Розаи — Дорфмана), онкогематологическими (различные лимфомы), инфекционными заболеваниями, неспецифической ЛАП и гипер-ИЛ-6 синдромами (мультицентрическим вариантом БК, ЛАП при аутоиммунных заболеваниях) [64, 217].

Лимфаденопатия имеет отличную от других локализаций IgG4-СЗ патоморфологическую картину [217]. Облитерирующий флебит и муароподобный фиброз не определяются, а обнаружение IgG4 в ткани ЛУ является неспецифическим признаком и не позволяет провести надежную дифференциальную диагностику [64, 161, 217]. Выделяют пять различных патоморфологических типов поражения ЛУ при IgG4-CЗ [64, 217]: 1) подобный БК; 2) подобный реактивной фолликулярной гиперплазии; 3) интерфолликулярное распространение; 4) подобный прогрессивной трансформации зародышевых центов; 5) подобный воспалительному псевдотумору. В одном ЛУ чаще наблюдается сочетание различных паттернов, что может сильно затруднять диагностику [64]. Более подробная характеристика различных гистологических паттернов IgG4-связанной ЛАП представлена в таблице 2.

*Таблица 2*

**Морфологические типы поражения ЛУ при IgG4-СЗ\***

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Характеристика | Тип I | Тип II | Тип III | Тип IV | Тип V |
| Характер ЛАП | системная | локальная | системная | локальная/  системная | локальная |
| Расположение IgG4+ плазмоцитов | интерфолликулярно | интерфолликулярно | интерфолликулярно | внутри центров размножения | интерфолликулярно |
| Фиброз | + / ± | + / ± | + / ± | + / ± | склероз, ± муароподобный паттерн |
| Дифференциальный диагноз | БК | – | ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома; аутоиммунные заболевания |  | псевдотумор |

*Примечание.* \* Адаптировано из работ Y. Sato [217], L. L.Martinez [161].

В исследовании Y. Sato и соавторов [217] у 18 из 34 пациентов c IgG4+ поражением ЛУ по типу прогрессивной трансформации зародышевых центов во время периода наблюдения развился рецидив или прогрессия заболевания. Таким образом, вероятно данный тип поражения ЛУ является фактором риска развития системного IgG4-СЗ [64].

**1.5.8. IgG4-связанное заболевание почек**

Название «IgG4-ЗП» объединяет все виды поражения почек, которые встречаются при IgG4-СЗ: это и ТИН, который встречается наиболее часто, и МГН, и поражения паренхимы и почечных лоханок, сочетающиеся с IgG4-СЗ другой локализации [41, 212].

**IgG4-тубулоинтерстициальный нефрит.** Впервые развитие ТИН на фоне АИП 1-го типа было описано в 2004 г. [123]. Болеют преимущественно пожилые мужчины (средний возраст 63–65 лет, соотношение мужчин и женщин составляет примерно три к одному) [41, 123, 212]. Более чем у половины пациентов с IgG4-СЗ поражение почек выявляется в процессе обследования (60,6 % случаев), а в 39,4 % в связи с появлением почечной недостаточности [123]. В 95 % случаев IgG4-ЗП сочетается с IgG4-СЗ другой локализации [123]. Протеинурия и гематурия различной степени выраженности выявляются у большинства пациентов (в 91,7 % случаев) и отражают гломерулярное поражение. Повышение креатинина выявляется у 58,5 % больных, общего IgG в сыворотке — у 90 %, IgE сыворотки — у 78,8 %, IgG4 повышен у абсолютного большинства пациентов (более 90 % пациентов), снижение какого-либо компонента комплемента у 53–78 % (чаще С3), более чем у трети пациентов в крови может выявляться эозинофилия [41, 123]. Таким образом, более 97 % пациентов с IgG4-ЗП имеют изменения в анализе мочи или биохимическом анализе крови и более чем у 97 % выявляются какие-либо иммунологические отклонения [123].

Характерные изменения в почках при КТ выявляются в 72 % случаев [31]. Наиболее часто при КТ с контрастированием выявляются множественные очаги пониженной плотности (42–46 % случаев), диффузное билатеральное увеличение почек (16 % случаев), диффузное утолщение стенки почечных лоханок (14 %) и редко выявляются отдельные гиповаскулярные узлы [212, 123].

Подробнее об IgG4-ТИН можно узнать из работ M. Kawano и соавторов [123] и L. D. Cornell [41].

**IgG4-связанный МГН.** В исследовании M. Kawano с соавторами, наряду с IgG4-ТИН у 39 % пациентов встречались и клубочковые изменения, в большинстве случаев мембранозная нефропатия (у 3 из 11 пациентов) [123]. Описаны и другие гломерулярные поражения [41, 123, 212].

Мембранозный гломерулонефрит при IgG4-СЗ может сочетаться с ТИН или присутствовать в качестве самостоятельного проявления [41]. В отличие от IgG4-ТИН, изолированный IgG4-МГН является диффузным процессом и не может проявляться опухолеподобным очагом в почке [41]. При иммунофлюоресцентном исследовании у пациентов с IgG4-МГН в клубочках выявляются депозиты IgG, IgG4,C3, κ и λ цепи [149].

Судя по всему, группа IgG4-МГН неоднородна и/или имеет другие патогенетические механизмы развития, нежели IgG4-ТИН, о чем свидетельствует разный ответ на терапию ГК у пациентов с IgG4-МГН [149, 212].

**1.5.9. IgG4-связанные поражения мочеполовой системы**

Наибольшее число описаний IgG4-связанных поражений мочеполовой системы относится к IgG4-Пр. Также есть описания орхита [43], паратестикулярного псевдотумора [81, 175], псевдотумора уретры [37, 175] и поражения яичников [162].

Частота IgG4-Пр в разных когортах больных с IgG4-СЗ составляет 3–8 % [21, 272]. J. Buijs с соавторами [21] описали наибольшую на сегодняшний день группу пациентов с IgG4-Пр (девять человек). Все описанные случаи IgG4-Пр сочетаются с АИП 1-го типа или IgG4-СХ [21, 82].

IgG4-связанный простатит следует подозревать во всех случаях появления урологических жалоб у пациентов с IgG4-СЗ [21]. Дифференциальный диагноз проводят с доброкачественной гиперплазией простаты и аденокарциномой простаты.

**1.5.10. IgG4-связанное заболевание костей**

Наличие костных очагов не характерно для IgG4-СЗ, однако в редких случаях кости могут вовлекаться при прогрессии IgG4-cвязанного псевдотумора. На сегодняшний день имеется около 10 описаний IgG4-СЗ с наличием очагов костной деструкции, все из них в области головы, в основном это случаи синусоназального поражения. Описаны случаи с эрозиями стенок верхнечелюстной пазухи [203], с разрушением стенок верхнечелюстной пазухи и орбиты и инвазией в орбиту и мягкие ткани лица [155, 210], поражением клиновидной пазухи с литическими очагами в области основания черепа [11], лизисом перегородки носа и носовых раковин [210], поражением височной кости и эрозивного мастоидита, c вовлечением прилежащих структур мозга [17, 223], а также несколько случаев «летальной срединной гранулемы» [120] и поражения нижней челюсти [76, 199].

Несмотря на редкость костных поражений при IgG4-CЗ, их необходимо включать в дифференциально-диагностический поиск, особенно при поражении параназальных синусов и височной кости.

**1.5.11. IgG4-связанное заболевание кожи**

Кожные изменения при IgG4-СЗ чаще представлены в описаниях отдельных случаев и небольших групп пациентов. Кожные поражения при IgG4-СЗ чаще являются частью системных проявлений и могут быть первым симптомом развивающегося заболевания [124]. Также описаны изолированные поражения кожи [124, 251].

Высыпания чаще описываются как эритематозные бляшки, одиночные или расположенные группами, иногда — подкожные узлы и папулы, чаще расположенные в области головы и шеи, высыпания могут сопровождаться зудом [124].

Y. Tokura с соавторами [251] обобщили все описанные случаи поражения кожи при IgG4-СЗ и предложили их классификацию. Было выделено семь типов кожных поражений: 1) кожный плазмоцитоз; 2) псевдолимфома и ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией; 3) поражения кожи при IgG4-связанном сиалоадените/дакриоадените (БМ); 4) псориазоподобные высыпания; 5) неспецифические макулопапулезные или эритематозные высыпания; 6) гипергаммаглобулинемическая пурпура и уртикарный васкулит; 7) ишемические проявления по типу синдрома Рейно / гангрены концевых фаланг пальцев. Первые три типа авторы относят к первично кожным поражениям, при них в коже формируются массивные плазмоклеточные инфильтраты.

Дифференциальный диагноз IgG4-связанного поражения кожи проводится с другими ЛПЗ (лимфомами, плазмоклеточной гранулемой и др.), поражениями кожи при аутоиммунных заболеваниях (ГПА, системной красной волчанке), саркоидозе, болезни Розаи — Дорфмана, при злокачественных новообразованиях (первичный кожный рак, метастазы других опухолей) и инфекциях (микобактериальных, сифилисе) [124, 157].

**1.5.12. Редкие локализации IgG4-связанных заболеваний**

По мере роста осведомленности об IgG4-СЗ среди широкого круга специалистов постоянно появляются новые описания образований разных локализаций c IgG4-секретирующими клетками. Принадлежат ли описываемые состояния к спектру IgG4-CЗ, выяснится только в будущем, когда накопится больше данных и, возможно, станут понятны патогенетические механизмы развития IgG4-СЗ.

В литературе описаны: деформирующая артропатия [227, 259], IgG4-связанные поражения желудочно-кишечного тракта [57, 67, 92, 146, 156, 178, 188, 256], IgG4-связанное поражение клапанов сердца [159], IgG4-связанный перикардит [13, 179, 224], IgG4-связанный склерозирующий медиастинит [207], IgG4-связанный мастит [38, 55].

**1.6. IgG4-связанное заболевание и злокачественная лимфопролиферация**

IgG4-связанное заболевание по своему характеру является ЛПЗ и ассоциируется с зЛПЗ [64, 85, 104]. Скорее всего, это обусловлено хроническим воспалением, существующим при IgG4-CЗ, на фоне которого возникает клональная лимфоидная пролиферация [219]. Об истинной частоте трансформации IgG4-СЗ в лимфомы судить трудно, так как взаимосвязь этих двух состояний в настоящий момент до конца не ясна [104]. По наблюдениям W. Cheuk и соавторов [34], 10 % IgG4-связанных дакриоаденитов осложняется развитием лимфомы, но авторы подчеркивают, что эти данные могут быть не вполне достоверны в связи с особенностью выборки пациентов (пациенты приходили на консультативный прием). Примерно в таком же числе случаев описывается наличие В-клеточной клональности по реаранжировкам генов IgVH у пациентов с IgG4-СЗО [64, 220].

В настоящий момент в англоязычной медицинской литературе описано около 50 пациентов с IgG4-секретирующими лимфомами или зЛПЗ, развившимися на фоне IgG4-СЗ.

Впервые развитие MALT-лимфомы на фоне хронического ССА (опухоли Кюттнера) было описано E. R. Ochoa и соавторами в 2001 г. [190]. К этому времени уже была предложена концепция АИП и установлена его связь с IgG4, однако в момент появления описания E. R. Ochoa опухоль Кюттнера еще не рассматривалась в спектре IgG4-СЗ, поэтому гистологической верификации диагноза IgG4-CЗ не проводилось. В последующие годы стало появляться все больше сообщений о связи неходжкинских лимфом и IgG4-СЗ.

По данным японского регистра из 1014 пациентов с ЛПЗ орбит у 448 была выявлена MALT-лимфома, при этом у 9,8 % пациентов — IgG4-синтезирующая [104]. Также было установлено, что возраст пациентов с IgG4-секретирующей MALT-лимфомой был достоверно выше возраста пациентов с IgG4-СЗО, что, по мнению авторов, может косвенно свидетельствовать о том, что IgG4-СЗ все-таки является фоновым процессом для развития этого типа лимфом в слезной железе [104]. Также есть сообщения об IgG4-cекретирующих лимфомах твердой мозговой оболочки [269] и маргинальной зоны ЛУ [216].

Если обобщить описанные случаи зЛПЗ на фоне доказанного IgG4-СЗ (порядка 20 случаев), то возраст пациентов составляет от 48 до 90 лет (наибольшее количество больных — 60–70 лет) [64]. Мужчины болеют в три раза чаще женщин [64]. Абсолютное большинство пациентов имеют IgG4-связанное поражение орбит и во всех этих случаях локализация IgG4-СЗ и лимфомы совпадает, но есть описание возникновения лимфом вне органов, пораженных IgG4-СЗ [240]. Также описаны зЛПЗ у пациентов с АИП [136], IgG4-СХ [117], РПФ [125], поражением слюнных желез [33, 240], IgG4-связанным поражением носоглотки [34], мягких тканей шеи [33], пахименингитом [152].

Многие пациенты c IgG4-СЗ имеют ЛАП, но лимфомы у них имеют экстранодальную локализацию [64]. Чаще всего наличие зЛПЗ устанавливают одновременно или в течение 3–5 лет после постановки диагноза IgG4-СЗ [34, 64, 240]. В описании Т. Matsuo с соавторами [169] диагноз MALT-лимфомы на 10 лет предшествовал диагнозу IgG4-СЗ. С уверенностью судить о том, имелось ли IgG4-СЗ на момент диагностики лимфомы, не представляется возможным, так как серологического исследования и определения IgG4 в тканях не проводилось.

Большинство описанных в медицинской литературе лимфом являются В-клеточными: в основном экстранодальные из клеток маргинальной зоны (MALT-лимфомы) [12, 34, 63, 190], есть описание фолликулярной лимфомы [34], фолликулярной лимфомы *in situ* [62], лимфомы из малых лимфоцитов [136], несколько случаев В-крупноклеточной лимфомы [125, 152, 240]. Описан лишь один пациент с Т-клеточной лимфомой [117]. В трех описаниях имелось сочетание различных лимфом: двух разных MALT- лимфом одновременно, возникших в одном случае синхронно, а в другом метахронно [169, 202], и MALT-лимфомы и лимфомы Ходжкина [33]. У пациента с Т-клеточной лимфомой одновременно была выявлена солидная опухоль (аденокарцинома поперечной ободочной кишки) [117]. К сожалению, не во всех случаях проводилось гистологическое и ИГХ исследование для подтверждения диагноза IgG4-СЗ. У большинства пациентов была достигнута ремиссия зЛПЗ после полихимиотерапии [240].

**1.7. IgG4-связанные заболевания и злокачественные опухоли**

Взаимосвязь IgG4-СЗ и ЗО точно не ясна. Отдельных исследований, посвященных этому вопросу, немного, в большинстве из них частота солидных опухолей и зЛПЗ оценивалась вместе.

«Обычный» хронический панкреатит является хорошо известным фактором риска возникновения рака ПЖ [85]. С середины 2000-х гг. начали появляться сообщения о развитии ЗО на фоне АИП примерно у 10 % пациентов [89]. Одной из первых работ, посвященных исследованию частоты ЗО при IgG-СЗ, является работа M. Yamamoto и соавторов [282]. Авторы оценивали группу из 106 пациентов из базы SMART, у 10,4 % было выявлено ЗО одновременно в диагнозом IgG4-СЗ или в течение периода наблюдения (среднее время наблюдения — 3,1 лет, максимальное — 14,3 года). Частота ЗО у пациентов с IgG4-СЗ была в 3,5 раза выше, чем в общей популяции. Отмечено развитие различных опухолей: молочной железы, яичников, толстой кишки, легких, почки, простаты, два случая лимфомы.

Исследование M. Shiokawa и соавторов [228] проведено на группе, целиком состоящей из пациентов с АИП (*n* = 108). Имелись ли у пациентов экстрапанкреатические очаги IgG4-СЗ, в работе не сообщается. Средний период наблюдения составил 3,3 года, за это время у 13,9 % пациентов с АИП развилось 18 ЗО, и что особенно интересно — ни одного рака ПЖ. Большинство ЗО было диагностировано одновременно или в течение первого года наблюдения. Стандартизованный показатель заболеваемости всеми ЗО составил 2,7 (95 % ДИ 1,4–3,9), а в первый год после установления диагноза АИП — 6,1 (ДИ 2,3–9,9).

Данные M. Yamamoto и M. Shiokawa о значимом повышении риска всех ЗО при IgG4-СЗ не нашли подтверждения в более поздних исследованиях P. A. Harta и K. Hirano [85, 89].

K. Hirano и соавторы [89] спланировали свое исследование таким образом, чтобы оценить, существует ли влияние именно IgG4-СЗ на возникновение ЗО. Для этого авторы исключили из исследования всех пациентов, у которых диагноз ЗО был установлен до, непосредственно вместе или в период ≤ 6 месяцев после диагноза IgG4-СЗ (*n* = 7), а также пациентов, для которых период наблюдения был менее 6 месяцев (*n* = 6). Кроме того, периодом наблюдения считалось время постановки от диагноза IgG4-СЗ до момента выявления ЗО. В исследование вошло 113 пациентов с IgG4-СЗ разной локализации, у 12 % из них развились ЗО в среднем через 62 месяца от момента постановки диагноза IgG4-СЗ (медиана 29 месяцев). При учете в расчете «исключенных» пациентов частота была выше — 17 %. Стандартизованный показатель заболеваемости для всех ЗО составил 1,04 (95 % ДИ 0,57–1,75) и 1,56 (95 % ДИ 0,99–2,34) при учете «исключенных» пациентов, в то же время при вычислении частоты заболеваемости по отдельным видам опухолей получены другие показатели: 2,17 (95 % ДИ 0,7–4,99), 3,46 (95 % ДИ 0,4–11,9), 0,75 (95 % ДИ 0,086–2,59) для рака легких, рака ПЖ и рака желудка соответственно (три самых частых типа ЗО в данном исследовании). В изолированной группе с АИП (*n* = 95) стандартизованный показатель заболеваемости для рака ПЖ составил 3,65 (95 % ДИ 0,42–12,5). Факторами риска развития ЗО при IgG4-СЗ при унивариантном анализе были дебют IgG4-СЗ в возрасте ≥ 65 лет (*р* = 0,029) и ассоциация с СД (*р* = 0,031), при мультивариантном анализе только дебют IgG4-СЗ в возрасте ≥ 65 лет являлся значимым фактором риска (ОШ 3,82, 95 % ДИ 1,028–14,2).

P. A. Hart [85] провел исследование типа «случай — контроль» на североамериканской когорте пациентов с АИП 1-го типа из клиники Мейо (*n* = 116). За время наблюдения (среднее время наблюдения 3,6 лет) у 19 из 116 пациентов (16 %) развилось 23 ЗО, наиболее частыми типами были рак простаты, лимфома и рак мочевого пузыря. Исследователи не получили подтверждения связи ЗО (за исключением зЛПЗ) и АИП 1-го типа: риск развития ЗО у пациентов с АИП 1-го типа был сравним с риском в контрольной группе у пациентов без АИП (ОШ 0,64; 95 % ДИ, 0,27–1,51; *р* = 0,31) и число диагностированных ЗО не было значимо выше в момент дебюта АИП 1-го типа и в первые 2 года наблюдения. Авторы работы отмечают, что на сегодняшний день нет убедительных доказательств взаимосвязи ЗО и АИП 1-го типа и ставят под сомнение теорию M. Shiokawa о взаимосвязи этих двух заболеваний.

Таким образом, существующие данные о частоте развития ЗО у пациентов с IgG4-СЗ, противоречивы. При развитии ЗО какого-то преимущественного вида опухолей не отмечено [85]. Требуются дальнейшие исследования.

**1.8. Лечение IgG4-связанных заболеваний**

Хороший и быстрый ответ на терапию ГК является высокохарактерной чертой IgG4-СЗ [132]. В то же время выраженность ответа на терапию напрямую зависит от степени фиброзных изменений [132, 277], поэтому можно говорить о существовании ограниченного «терапевтического окна» [225].

Лечение IgG4-СЗ можно условно разделить на лечение острой фазы заболевания (индукционное лечение), поддерживающие лечение (для поддержания достигнутой ремиссии и предотвращения рецидива) и лечение возникшего обострения [72, 134].

В настоящее время не нет ни одного рандомизированного исследования по лечению IgG4-СЗ, так как организация подобного исследования крайне затруднительна в связи с редкой встречаемостью и крайним разнообразием клинических проявлений. Кроме того, международно-признанные диагностические критерии IgG4-СЗ появились совсем недавно [86]. Таким образом, все подходы к лечению IgG4-СЗ основаны на результатах сравнительно небольших ретроспективных наблюдательных исследований, в основном пациентов с АИП 1-го типа и билиарными поражениями, экстраполированными на другие локализации [132].

Сравнение результатов различных исследований затрудняется в связи с некоторой терминологической путаницей и использованием разных диагностических критериев.

По последним консенсусным международным рекомендациям [128] при наличии симптомов и активном IgG4-СЗ любой локализации показано лечение. Пациенты с поражением ретроперитонеальной клетчатки, почек и других жизненно важных органов нуждаются в лечении даже при отсутствии симптомов в связи с возможностью развития тяжелых необратимых поражений [128].

Для лечения IgG4-СЗ в настоящий момент наиболее широко применяются ГК, которые можно назвать «золотым стандартом», и РТМ [25, 128]. Другие синтетические БПВП (азатиоприн [83, 86, 213], 6-меркаптопурин [20, 83, 253], микофенолата мофетил [83, 86], циклофосфамид [4, 83], метотрексат [47], циклоспорин [83]) применяются значительно реже для поддержания достигнутой ремиссии, чаще в комбинации с небольшими дозами ГК в качестве «стероид-сберегающих» агентов, а также при резистентности и/или непереносимости стероидов, стероидозависимости [25, 86]. Для индукционной терапии БПВП не применяются [25, 86]. Исследований по эффективности и сравнительной эффективности различных БПВП не проводилось.

Также есть отдельные сообщения об эффективности бортезомиба [126], мизорибина [46, 200] и такролимуса [98] в лечении IgG4-СЗ различной локализации.

**1.8.1. Глюкокортикоиды**

Практически 100 % пациентов с АИП 1-го типа и IgG4-связанными билиарными поражениями чувствительны к стероидам [71, 115, 132], они вызывают быстрое улучшение рентгенологической картины [106, 176, 252], снижение уровня печеночных ферментов и серологических маркеров [106, 115], улучшают внешнесекреторную [90, 106, 138] и эндокринную [90, 106, 132] функцию ПЖ, снижают время, на которое необходима имплантация билиарных стентов [71]. В связи с этим ГК являются стандартной терапией первой линии АИП 1-го типа и других проявлений IgG4-СЗ [83, 106, 115, 128, 132, 277], однако режимы терапии до сих пор не стандартизованы [72, 277]. При этом число рецидивов АИП 1-го типа даже у пациентов, получавших терапию ГК, крайне велико — 10–67 % [71, 72, 86, 91, 114, 115, 119, 134, 213]. При лечении рецидивов ГК также показали высокую эффективность [83, 115].

Т. Kamisawa и соавторы [115] провели крупное ретроспективное исследование по оценке эффективности ГК в терапии АИП 1-го типа. Уровень достижения ремиссии заболевания был достоверно выше, а число рецидивов ниже в группе, получавшей стероиды (98 против 74 %, *p* < 0,001, и 24 против 42 %, *р* = 0,003). Эти результаты были подтверждены и в других исследованиях [91, 106].

В 2014 г. опубликованы японские рекомендации по диагностике и лечению АИП 1-го типа [106]. В рекомендациях предлагается стандартизированный режим терапии ГК для АИП 1-го типа (0,6 мг/кг в сутки в течение 4 недель с последующим длительным периодом снижения дозы), а также определены показания для обязательного назначения терапии [106]. Относительно необходимости и режима поддерживающей терапии согласия среди специалистов нет, исследования с высокой степенью доказательности по данному вопросу отсутствуют [106]. По данным Р. А. Hart и соавторов [83] большинство рецидивов при АИП 1-го типа происходит после отмены ГК. В связи с этим большинство японских авторов рекомендует длительную поддерживающую терапию (до 3 лет) [106, 141]. Американские исследователи, напротив, учитывая крайне высокую частоту рецидивов АИП даже при поддерживающей терапии ГК, предлагают лечить только тех пациентов, у которых рецидив все же возник или имеется высокий риск развития рецидива [86].

Режим ГК терапии АИП 1-го типа, применяемый в клинике Мейо, отличается от японского. S. T. Chari и соавторы [29] использовали 11-недельную схему терапии, состоящую из 4 недель индукционного курса (40 мг преднизолона в сутки) и 8 недель периода отмены стероидов со снижением дозы на 5 мг в неделю до полной отмены. В исследовании А. Ghazale и соавторов [71] количество рецидивов при такой схеме лечения достигало 53 % и у большинства пациентов (71 %) наблюдалось обострение заболевания в течение 6 месяцев после отмены стероидов.

В южнокорейском исследовании S. H. Moon и соавторов [176] сообщают о возможности использования двухнедельного курса стероидов в дозе 0,5 мг/кг в сутки для «пробного лечения» в спорных диагностических случаях АИП, когда остается необходимость дифференциальной диагностики с онкологическим заболеванием. Однако японские рекомендации предостерегают от широкого применения этого метода, так как положительный ответ не всегда исключает рак, поэтому пробная терапия возможна только после всестороннего обследования для исключения онкологического заболевания [196].

Т. Tomiyama с соавторами [252] впервые в сравнительном исследовании показали эффективность пульс-терапии стероидами в индукционном лечения АИП 1-го типа. Это особенно актуально в случае, когда проводится «пробный курс» терапии и не исключена возможность предстоящего хирургического вмешательства.

Глюкокортикоиды эффективны и являются стандартной стартовой терапией для лечения внекпанкреатических локализаций IgG4-связанного заболевания [134]: ТИН [212], сиалоаденита/дакриоаденита [225], РПФ [129], ГпТ и др.

К сожалению, как терапия высокими дозами ГК, так и длительная поддерживающая терапия низкими дозами сопряжены с большим количеством нежелательных эффектов, особенно учитывая преимущественно пожилой возраст пациентов [128].

**1.8.2. Базисные противовоспалительные препараты**

Базисные противовоспалительные препараты не получили самостоятельного применения в лечении IgG4-СЗ и чаще назначаются вместе с ГК при рецидивирующем течении заболевания и/или стероидоустойчивости [86, 134, 213].

Результаты единственного крупного исследования по использованию БПВП для лечения АИП 1-го типа в клинике Мейо были опубликованы Р. А. Hart с соавторами [86] в 2013 г. Исследователи отказались от длительной поддерживающей терапии стероидами и предложили альтернативную схему (step-up) лечения рецидивов АИП 1 типа. В случае первого рецидива IgG4-СЗ, помимо повышения дозы ГК, назначался БПВП (азатиоприн, 6-меркаптопурин или микофенолата мофитил) в течение 12–18 месяцев, стероиды постепенно отменялись в течение 2–3 месяцев. Частота рецидивов на терапии только ГК и ГК с БПВП статистически не отличались. Вовлечение других органов, в первую очередь РПФ, было ассоциировано с устойчивостью к терапии БПВП. Исследователи заключают, что им не удалось продемонстрировать преимущество одной схемы терапии перед другой. Около половины пациентов, получавших БПВП, либо не отвечали на терапию, либо развивали рецидив на полной дозе препарата.

**1.8.3. Ритуксимаб**

Ритуксимаб — химерное моноклональное антитело к СD20 антигену B-лимфоцитов, одобренное в 1997 г. для лечения неходжкинких лимфом. В настоящий момент применяется в лечении тяжелых проявлений многих аутоиммунных заболеваний: ревматоидного артрита, ANCA-ассоциированных васкулитов, а как off-label в лечении системной красной волчанки, БШ, системной склеродермии, криоглобулинемического васкулита, воспалительных миопатий [1], а также обыкновенной пузырчатки — заболевания, в патогенезе которого важную роль играют IgG 4-го субкласса [290].

Ритуксимаб является эффективным и перспективным препаратом в лечении IgG4-СЗ. Применяется он в основном в случаях часто рецидивирующего течения заболевания и устойчивости к ГК и БПВП [86, 253], однако может применяться и для стартовой терапии [213]. Ограничение к более широкому применению ритуксимаба на сегодняшний день в основном связано с высокой стоимостью лечения [128, 277].

В лечении IgG4-СЗ в большинстве исследований используются стандартные схемы введения РТМ: две дозы по 1000 мг с интервалом в 15 дней [25, 130, 131, 275] или четыре дозы по 375 мг/м2 с интервалом в неделю [253, 275]. Тактика поддерживающей терапии РТМ не разработана [128].

Первое сообщение об эффективности РТМ в лечении рецидивирующего стероидорезистентного IgG4-СХ появилось в 2008 г. [128].

В 2010 г. практически одновременно появилось две публикации — описание группы из четырех пациентов с IgG4-СЗ из Центральной больницы штата Массачусетс, США [131] и описание первого опыта применения в России РТМ для лечения БМ в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой [3]. В 2012 г. А. Khosrashahi и соавторы [130] опубликовали описание группы уже из 10 пациентов с IgG4-СЗ.

Важным результатом работы А. Khosroshahi и соавторов [130, 131] являются два факта: во-первых, показана высокая эффективность РТМ даже при очень длительном анамнезе заболевания и резистентности к другой терапии, во-вторых, показано, что под действием терапии снижался только уровень IgG4-сыворотки, при этом уровень других субклассов иммуноглобулинов G значимо не изменялся [130, 131].

В январе 2015 г. завершилось первое проспективное открытое исследование по оценке эффективности и переносимости РТМ у пациентов с системным IgG4-СЗ (*n* = 30) [25]. Время наблюдения пациентов составило 12 месяцев. Ответчиками считались пациенты, у которых индекс ответа IgG4-СЗ улучшился на два пункта и более. Ремиссией считалось достижение индекса ответа до нуля вне зависимости от дозы ГК, для полной ремиссии требовалось иметь нулевой индекс и полную отмену ГК. К 6-му месяцу 97 % пациентов являлись ответчиками на терапию, причем улучшение обычно наблюдалось быстро, в течение 2 недель с момента первой инфузии РТМ. Полной ремиссии к 6-му месяцу достигли 47 % пациентов, а при исключении показателя повышения IgG4 сыворотки из индекса ответа — 60 % пациентов, при этом пациенты с меньшим количеством пораженных органов достигали ремиссии к 6 месяцам достоверно чаще. Разницы в чувствительности различных локализаций IgG4-СЗ к терапии РТМ не отмечено. Общее число рецидивов на терапии РТМ составило 23 % (10 % в первое полугодие, 13 % во второе). Уровень IgG4-сыворотки начинал быстро снижаться после начала лечения РТМ у всех пациентов, однако к 12 месяцам от начала терапии нормализовался только у 42 % пациентов. Отменить ГК к 12-му месяцу наблюдения удалось в 90 % случаев. Терапия РТМ хорошо переносилась, серьезных нежелательных эффектов не зафиксировано.

В ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой накоплен достаточно большой и успешный опыт лечения РТМ IgG4-СЗ. В опубликованной работе С. Х. Седышева с соавторами [7] РТМ использовался в основном в сочетании с БПВП (циклофосфамидом), у всех 10 пациентов отмечен быстрый ответ на терапию.

Обращает на себя внимание хорошая переносимость и отсутствие серьезных нежелательных эффектов даже при проведении большого количества частых поддерживающих курсов РТМ [275]. Таким образом, РТМ может оказаться хорошей альтернативой терапии ГК, в том числе и экономически оправданной с учетом дополнительных затрат на мониторинг и лечение многочисленных осложнений, возникающих в процессе терапии ГК.

**1.8.4. Хирургическое лечение**

Хирургические методики имеют вспомогательное значение в лечении IgG4-СЗ. К ним прибегают для предотвращения жизнеугрожающих осложнений, например при IgG4-связанном аортите, или в случае формирования необратимых фиброзных изменений в некоторых органах, например ЩЗ [20]. Проведение дренирующих вмешательств, установка билиарных стентов обычно проводятся при лечении обструктивной желтухи, вызванной АИП 1-го типа или   
IgG4-СХ. В других случаях хирургическое удаление очага IgG4-СЗ вряд ли оправдано в связи с развитием частых рецидивов той же локализации или вовлечения других органов и систем.

**1.8.5. Лучевая терапия**

Имеются казуистические описания применения лучевой терапии в лечении IgG4-СЗ — несколько работ с общим числом пациентов менее 15, все с заболеванием орбит [154, 288]. Результаты разных исследователей неоднозначны: в некоторых более чем в половине случаев удавалось достичь ремиссии, в других ответ на терапию был весьма скромный [154]. Лучевая терапия в области орбиты сопряжена с такими серьезными осложнениями, как катаракта, ретинопатия и канцерогенез и, по нашему мнению, при наличии эффективных альтернативных схем медикаментозной терапии должна применяться для лечения IgG4-связанных поражений орбиты только в исключительных случаях.

**ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в лаборатории интенсивных методов лечения ревматических болезней в рамках научной темы № 337 «Инновационные технологии в диагностике и лечении ревматических заболеваний взрослых и детей». Программа исследования одобрена локальным этическим комитетом НИИР им. В. А. Насоновой.

**2.1. Материал исследования**

В исследование включено 52 пациента с IgG4-CЗ, последовательно поступивших на амбулаторное и/или стационарное обследование и лечение в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в период с января 2011 г. по сентябрь 2015 г. и набранных ретроспекитвно по картотеке историй болезни. Большинство пациентов были направлены в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (в лабораторию интенсивных методов терапии ревматических заболеваний) на консультацию по поводу увеличения слюнных и/или слезных желез для проведения дифференциального диагноза с ревматическим заболеванием. Пациенты с РПФ направлялись в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой для лечения из хирургических стационаров после исключения опухолевого поражения забрюшинного пространства. Диагноз IgG4-CЗ устанавливался на основании универсальных диагностических критериев H. Umehara и соавторов [258]: 1) наличие увеличения органа и/или его дисфункция, 2) повышение IgG4 сыворотки > 135 мг/дл, 3) наличие в ткани димфоплазмоцитарного инфильтрации с соотношением IgG4+ / IgG+ плазмоцитов > 40 %. Помимо этого во всех случаях требовалось наличие хотя бы двух гистологических критериев, характерных для IgG4-СЗ (фиброз, лимфоплазмоцитарный инфильтрат, флебит, эозинофилия в ткани). За тот же временной период еще трое пациентов имели заболевание, по клиническому течению очень похожее на IgG4-СЗ, однако они не отвечали критериям включения и описаны отдельно от основной группы. Поиск по картотеке пациентов лаборатории интенсивных методов терапии, находившихся на лечении в НИИР в период с 2002 по 2010 г. с диагнозом «мультифокальный фибросклероз» позволил дополнительно выявить еще 10 пациентов: восемь из них соответствовали критериям включения, двоим пациентам не удалось подтвердить диагноз IgG4-СЗ согласно современным критериям диагностики IgG4-СЗ и АИП 1-го типа. Эти пациенты также описаны отдельно от основной группы.

*Критериями включения являлись:*

1) наличие биопсийного материала для проведения гистологического и ИГХ исследования;

2) соответствие диагнозу достоверного, предполагаемого (probable) или вероятного (possible) IgG4-CЗ по критериям H. Umehara 2011 г. [258];

3) наличие не менее двух гистологических критериев IgG4-СЗ;

4) исключение других заболеваний, которые могут протекать с повышением IgG4 в сыворотке и ткани;

5) наличие стандартного письменного согласия на обследование и лечение в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

*Критериями невключения являлись:*

1) отсутствие биопсии пораженного органа;

2) несогласие пациента на проведение обследования.

Всем пациентам проводилась хотя бы одна биопсия пораженного органа с последующим гистологическим и ИГХ исследованием. При неинформативности первичной биопсии и/или рецидиве заболевания проводились повторные биопсии. У 16 из 52 пациентов (30,7 %) биопсийный материал получен в результате орбитотомии, у 18 из 52 (34,6 %) в результате инцизионной биопсии слюнной и/или слезной железы с применением малоинвазивных хирургических техник по методике, описанной ранее C. Х. Седышевым [6], у 2 из 52 (3,8 %) в результате эксцизионной биопсии ПЧЖ, у 12 из 52 (21,2 %) в результате лапоротомии/лапароскопии (у девяти пациентов биопсия забрюшинного образования, у одного пациента биопсия ПЖ), медиастиноскопии/медиастинотомии (один пациент) или торакотомии (два пациента). Четырем из 52 пациентов (7,7 %) проводилась биопсия ЛУ (паховых, шейных), одной пациентке из 52 (1,9 %) — биопсия псевдотумора носа. Все хирургические вмешательства, за исключением инцизионных биопсий слюнных и слезной желез, проводились в специализированных хирургических стационарах (офтальмологических, общехирургических, урологических, онкологических, оториноларингологических).

**2.2. Методы исследования**

Исследование проводилось в условиях реальной клинической практики. Объем необходимых лабораторных и рентгенологических исследований, дополнительных консультаций врачей-специалистов определялся индивидуально в каждом случае по усмотрению лечащего врача. Методы визуализации выбирались в зависимости от локализации поражения IgG4-СЗ.

*Клинико-лабораторные исследования.* Общеклинический анализ крови, биохимическое исследование крови, электрофорез белков и общий анализ мочи всех пациентов проводился в биохимической лаборатории ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (заведующая лабораторией — кандидат биологических наук Л. Н. Кашникова). Иммунологическая диагностика пациентов проводилась в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических болезней ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (заведующая лабораторией — доктор медицинских наук Е. Н. Александрова). Определение антинуклеарного фактора проводилось в непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстрата Hеp-2 клеток человека («ImmcoDiagnostics», США); антител к SS-A/Ro, SS-В/Lа, ANCA screen, cANCA, pANCA, антител к двуспиральной ДНК методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора реагентов («OrgentecDiagnostika», Германия); РФ IgM, СРБ, С3 и С4, IgG, IgG4, IgM, IgA, IgE иммунонефелометрическим методом на анализаторе BNProSpec («Siemens», Германия), при этом для определения СРБ использовался высокочувствительный тест с латексным усилением (чувствительность 0, 175 мг/л); CD19-позитивных В-клеток в периферической крови методом проточной цитометрии на анализаторе Navios («BeckmanCoulter», США).

Иммунохимические исследования белков сыворотки и мочи (электрофорез белков в геле агарозы с денситометрией электрофореграмм, иммунофиксацией моноспецифическими антисыворотками к тяжелым и легким цепям) для выявления моноклональных белков сыворотки и мочи проводились в лаборатории гуморального иммунитета ФГБУ ГНЦ Минздрава России (заведующая лабораторией — кандидат медицинских наук Е. Ю. Варламова).

Стоматологическое обследование (сиалометрия, ОУЖ, биопсия малой слюнной железы нижней губы) пациентов проводилось в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой кандидатами медицинских наук М. В. Симоновой и Е. Б. Родионовой. Ксеростомия определялась как снижение саливации менее 2,5 мл в течение 5 мин при сиалометрии при стимуляции раствором аскорбиновой кислоты.

Офтальмологическое обследование проводилось в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой кандидатом медицинских наук Т. Н. Сафоновой и состояло из проведения стимулированного теста Ширмера, определения стабильности прекорнеального слоя по скорости образования сухих пятен слезной пленки на роговице (проба Норна), окрашивания эпителия роговицы флюоресцеином и бенгальским розовым. Гиполакримия диагностировалась при снижении стимулированного теста Ширмера менее 10 мм.

*Инструментальные исследования.* Компьютерная томография, включая мультиспиральную КТ, проводилась для оценки распространенности IgG4-СЗ и оценки эффективности проводимой терапии: оценки характера легочной патологии, измерение толщины ретроперитонеального инфильтрата и наличия гидронефроза, определение наличия ЛАП, определение состояния костных структур черепа и позвоночника, полости носа и параназальных синусов (С. Г. Андрианов, Центральная клиническая больница № 2 им. Н. А. Семашко» ОАО «РЖД»; некоторым пациентам КТ выполнялась по месту жительства, в этом случае оценка КТ-динамики на фоне терапии проводилась также по месту жительства на том же аппарате). Компьютерная томография органов брюшной полости проводилось с введением йод-содержащих контрастных веществ.

Магнитно-резонансная томография орбит проводилась для оценки вовлечения органов орбиты, мягкий тканей лица, носа и параназальных синусов (С. Г. Андрианов, Центральная клиническая больница № 2 им. Н. А. Семашко» ОАО «РЖД»; некоторым пациентам КТ выполнялась по месту жительства, в этом случае оценка КТ-динамики на фоне терапии проводилась также по месту жительства на том же аппарате).

Двум пациентам до лечения и одному пациенту на фоне лечения проведена ПЭТ с 18F-ФДГ, комбинированная с КТ, на базе ФГБУ «НЦССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России (доктор медицинских наук О. В. Мухортова).

Ультразвуковое исследование орбит проводилось всем пациентам с визуальным поражением орбит при первичном обследовании и для оценки динамики размеров слезных желез и экстраокулярных мышц после терапии. Исследование проводилось на ультразвуковом аппарате GE Voluson Pro Kretz на базе ФГБНУ «НИИГБ» (доктор медицинских наук С. И. Харлап). Нормальный размер слезных желез рассчитывался в зависимости от их положения в орбите, утолщением экстраокулярных мышц (миозитом) считалось увеличение поперечного ультразвукового сечения мышцы более 40 мм.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и слюнных желез проводилось на ультразвуковом аппарате GE Voluson 730 Expert в лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (М. В. Бурцева, заведующий лабораторией — кандидат медицинских наук А. В. Волков).

*Патоморфологические и молекулярные исследования.* Гистологическое исследование МСЖ осуществлялось в лаборатории патоморфологии ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (руководитель лаборатории — доктор медицинских наук, профессор С. Г. Раденска-Лоповок). В МСЖ оценивалось количество фокусов лимфоидной инфильтрации в 4 мм2 ткани слюнной железы (один фокус — 50 лимфоидных клеток).

Гистологическое и ИГХ исследование биоптатов ткани пораженных органов с обязательной окраской на IgG, IgG4, CD138, κ и λ легкие цепи (иммунопероксидазным методом) проводилось на базе отдела патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России (доктор медицинских наук Н. А. Пробатова, кандидат медицинских наук Н. В. Кокосадзе) и/или на базе патологоанатомического отделения ФГБУ ГНЦ Минздрава России (заведующая отделением доктор медицинских наук А. М. Ковригина).

Определение В-клеточной клональности по свежезамороженной ткани и/или парафиновым блокам определялось методом ПЦР по реаранжировкам генов IgVH и в отдельных случаях по реаранжировкам легких цепей иммуноглобулина (Vκ-Jκ), проводилось на базе лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ ГНЦ Минздрава России (заведующий лабораторией А. Б. Судариков).

В ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой 48 из 52 пациентов лечились медикаментозно, четыре пациента от терапии отказались (одна пациентка с АИП 1-го типа, однин пациент со ССА ПЧЖ, один пациент с поражением орбиты, один пациент с системным IgG4-СЗ). Лечение в основном проводилось по одной из следующих схем: 1) монотерапия РТМ (Мабтера); 2) монотерапия ЦФ (циклофосфан и/или Эндоксан); 3) комбинированная терапия РТМ (Мабтера) и ЦФ (циклофосфан и/или эндоксан). При любой схеме лечения в большинстве случаев пациенты получали одновременно низкие дозы пероральных ГК (2,5–5 мг в сутки в преднизолоновом эквиваленте). Необходимость и длительность поддерживающей терапии цитостатиками и/или РТМ и ГК оценивалась индивидуально.

*Выбор схемы терапии*. Поскольку наше исследование проводилось в условиях реальной клинической практики, единой схемы терапии пациентов с IgG4-СЗ в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой не применялось. Режим терапии в каждом конкретном случае определялся лечащим врачом. При наличии или угрозе возникновения IgG4-связанного поражения жизненно важных органов или серьезных осложнений (например, при РПФ, медиастинальном фиброзе, склерозирующем холангите и т. п.) назначалась комбинированная схема терапии. В прочих случаях при выборе препарата учитывалась гистологическая картина в пораженном органе. При наличии выраженного лимфоидного инфильтрата, формировании MALT-ткани предпочтение отдавалось РТМ. При наличии выраженного фиброзного компонента к терапии добавлялся ЦФ. При невозможности проведения терапии РТМ (при наличии противопоказаний и/или по техническим причинам) пациентам проводилась монотерапия ЦФ.

Ритуксимаб назначался по стандартной схеме: на первый курс в большинстве случаев суммарно 2000 мг РТМ (по 1000 мг на 0–14-й день или по 500 мг на 0-й, 7-й, 14-й, 21-й день с премедикацией 250–500 мг метилпреднизолона в/в и 20 мг хлорпирамина в/м), в дальнейшем при необходимости «поддерживающей терапии» — по 375 мг/м2 РТМ (в среднем по 500 мг на введение) каждые 6 месяцев. В одном случае у пациентки с MALT-лимфомой слезной железы и двух случаях массивной IgG4-связанной ЛАП «поддерживающая» терапия РТМ проводилась через каждые 3 месяца.

Циклофосфамид в индукционной фазе лечения назначался по интенсивной схеме: по   
600–1000 мг в/в с премедикацией 250–500 мг метилпреднизолона в/в — шесть курсов. В дальнейшем ЦФ назначался в/м по 200 мг еженедельно.

Пациентам было рекомендовано проходить контрольные осмотры в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с определением иммунологических показателей и рентгенологического контроля (КТ/МРТ черепа, грудной или брюшной полости, УЗИ орбит — в зависимости от локализации поражений) через 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, в дальнейшем в зависимости от эффективности терапии каждые 6–12 месяцев, однако, учитывая проведение исследования в режиме реальной клинической практики, не во всех случаях была выдержана данная схема наблюдения.

*Определения.* Возрастом дебюта считалось время появления первых симптомов, связанных с заболеванием, или момент обнаружения характерных для IgG3-СЗ поражений (в зависимости от того что произошло раньше) [272]. Активным заболеванием в нашем исследовании считалось наличие хотя бы одного увеличенного органа-мишени по данным рентгенологического исследования и/или симптомов, связанных с поражением органа-мишени IgG4-CЗ. Системным мы считали поражение двух и более органов. Необратимым повреждением органа считалось необратимое снижение/утрата функциональной активности, необратимые рентгенологические изменения (атрофия органа, разрушение костных структур), возникшие в исходе IgG4-СЗ или в результате хирургического вмешательства, проведенного по поводу IgG4-СЗ [272]. Полным клиническим ответом мы считали исчезновение жалоб и увеличения пораженных органов при физикальном обследовании, а также отсутствие потребности в мочеточниковых стентах. Полной отмены поддерживающей медикаментозной терапии (низкой дозы ГК и/или ЦФ) при этом не требовалось. Полным рентгенологическим ответом считалась полная нормализация размеров органа или полное исчезновение ретроперитонеального инфильтрата, при этом допускалось наличие минимальных остаточных фиброзных изменений. Частичным рентгенологическим ответом мы считали уменьшение размеров органа / «опухолевой» массы по данным лучевых методов диагностики (УЗИ, КТ, МРТ) на ≥ 10 % от исходных значений. Ремиссией заболевания мы считали наличие полного клинического и рентгенологического ответа. Рецидивом считалось возвращение прежних жалоб, увеличение размеров органа относительно предыдущего исследования по данным лучевых методов диагностики ≥ 10 % или появление клинических/рентгенологических признаков вовлечения новых органов [263]. Изолированное повышение IgG4 в сыворотке, не сопровождавшееся появлением клинических жалоб или рентгенологическим ухудшением, не рассматривалось в качестве рецидива [86].

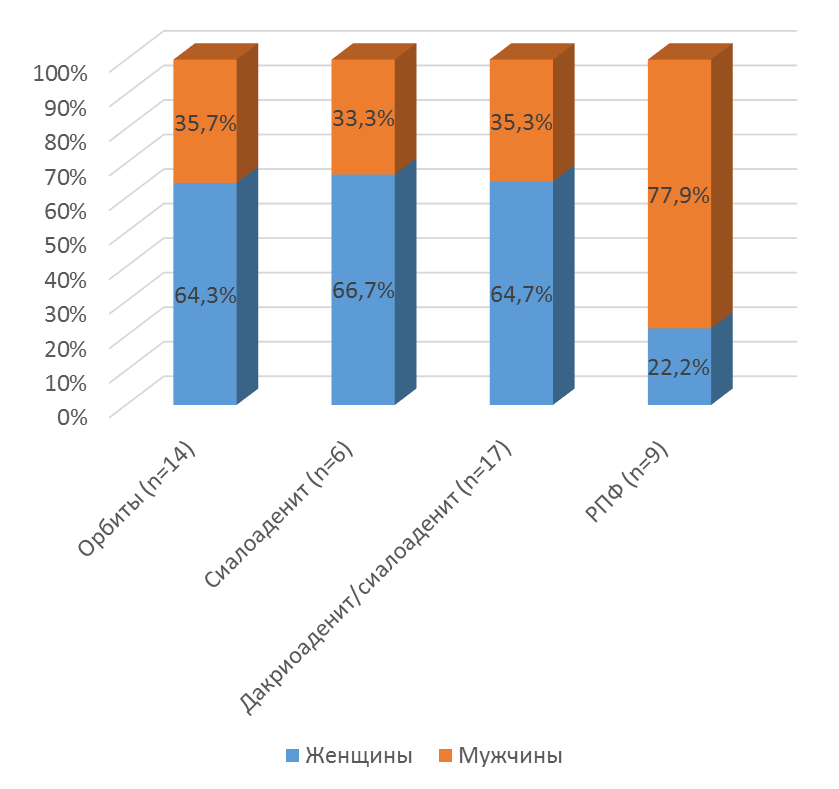
**2.3. Методы статистической обработки данных**

Анализ данных выполнен с помощью программы R 3.2.2 и MS Exel 2013 с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Для описания качественных данных использовались показатели абсолютной и относительной частот (выраженной в процентах). Для описания количественных данных использовалось среднее (М) со стандартным отклонением (Ϭ) и медиана (Ме) с интерквартильным интервалом 25–75 процентиль в случае параметров, распределение которых отличалось от нормального. Двухвыборочные сравнения количественных переменных проводилось с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. В случае более чем двух групп сравнение проводилось с помощью критерия Краскела — Уоллиса; при обнаружении значимых различий дальнейшие попарные сравнения средних проводились с помощью критерия Неменьи. При сравнении частот применялся точный критерий Фишера. Для оценки взаимосвязи количественных переменных использовался коэффициент корреляции Спирмена, а для оценки его значимости — критерий Стьюдента. Анализ безрецидивной выживаемости проводился с использованием метода Каплана — Мейера.

Отличия признавались статистически значимыми при обычном уровне значимости (*р* < 0,05).

**ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**3.1. Общая характеристика группы больных**

Из 52 включенных в исследование пациентов 57,7 % составляли женщины (соотношение мужчин и женщин 22 к 30 или 0,73 к 1), только в подгруппе пациентов с РПФ (*n* = 9) преобладали лица мужского пола (рис. 2).

*Рис. 2.* Демографические показатели в подгруппах пациентов

по локализациям IgG4-СЗ

Всем пациентам диагноз IgG4-CЗ был впервые установлен в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 47,4 ± 15,9 лет (от 19 до 78 лет), средний возраст дебюта заболевания составил 43,9 ± 16,0 лет (от 18 до 77 лет), статистически значимого различия в возрасте дебюта у женщин и мужчин не отмечалось (41,7 ± 16,5 лет у женщин против 46,8 ± 15,1 лет у мужчин, *р* = 0,247). Медиана времени с момента дебюта заболевания до постановки диагноза IgG4-СЗ составила 24 месяца (6–60 месяцев).

*Характеристика терапии, проводившейся до включения в исследование.* До включения в исследование большинство пациентов наблюдались у различных специалистов с разными диагнозами: дакриоаденит, сиалоаденит, БШ, синдром Микулича, болезнь Ормонда, ГПА, БК, неходжкинская лимфома, эндокринная офтальмопатия. Из 52 пациентов 25 (48,1 %) получали какую-либо терапию до поступления в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой: 14 из 25 (56 %) хирургическое лечение (удаление слезной/слюнной железы или ее части, удаление почки и уретеролизис), 9 из 25 (36 %) ГК (пероральная или пульс терапия), 3 из 25 (12 %) различные режимы полихимиотерапии (СОР, СНОР, R-CVD), 2 из 25 (8 %) инъекции ГК парабульбарно, 2 из 25 (8 %) лучевую терапию на область орбит. Одна пациентка в течение 4 лет до дебюта IgG4-СЗ орбит находилась на терапии циклоспорином, а затем микофенолатом мофетилом по поводу трансплантации почки, выполненной из-за развития почечной недостаточности в исходе гломерулонефрита. У всех пациентов после хирургического лечения возник рецидив заболевания. Терапия ГК парабульбарно приводила лишь к незначительному и кратковременному улучшению параорбитального отека. Полихимиотерапия также обеспечивала лишь кратковременное улучшение, а у одного пациента наблюдалась прогрессия заболевания с вовлечением в патологический процесс нового органа (забрюшинного пространства). Лучевая терапия была неэффективна в одном случае и дала кратковременное улучшение еще в одном случае. Режимы терапии ГК и ее результаты приведены в таблице 3.

*Таблица 3*

**Характеристика ГК-терапии, проводившейся пациентам в исследовании**

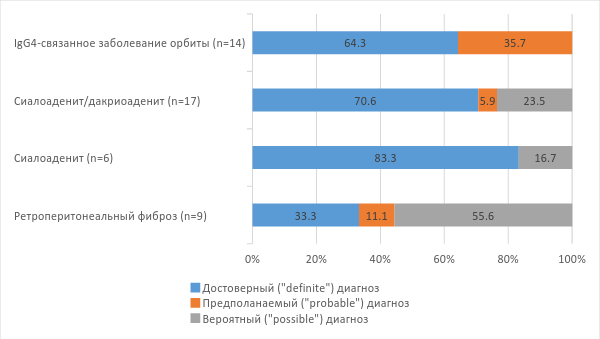
|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Паци-ент, № | Локализация IgG4-СЗ | Max доза ГК, мг в сутки\* | Min доза ГК, мг в сутки\* | Длительность терапии | Эффект |
| 1 | орбиты, верхние веки, слюнные железы, молочная железа | 30 | 20 | 1 месяц | исчезла лихорадка, артралгии. Параорбитальный отек и инфильтрация век нарастали |
| 2 | орбиты, слюнные железы, легкие, ЛАП | 45 | 8 | 8 лет | исчез параорбитальный отек. Сохранялась гипергаммаглобулинемия и ускорение СОЭ. Через 2 года от начала терапии присоединение артралгий и интерстициальных поражений легких. Еще через 4 года рецидив заболевания в области орбиты |
| 3 | орбиты, слюнные железы, ЛАП | пульс терапия метилпреднизолоном Σ6000 мг | | в течение 1 месяца | уменьшение параорбитального отека, рецидив через 2–3 недели после окончания курса пульс-терапии |

*Окончание таблицы 3*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 4 | аутоиммунный тиреоидит, орбиты | 30 | 0 | 4 месяца | появление параорбитального отека на фоне отмены ГК |
| 5 | орбиты, слюнные железы, легкие | 20 | 5 | 6 месяцев | уменьшение в размере ПЧЖ, рецидив параорбитального отека и экзофтальма на фоне поддерживающей дозы ГК |
| 6 | орбиты, легкие | 60 | 0 | около 3 месяцев | ГК назначены после повторной орбитотомии, возобновление тяжелых головных болей на фоне отмены ГК (через 3 недели), невозможность снижения ГК < 7,5–10 мг в сутки в связи с усилением головных болей |
| 7 | ЛАП, аутоиммунная тромбоцитопения | 60 | 0 | 4 недели | повышение уровня тромбоцитов, рецидив массивной ЛАП через 1,5 месяца после отмены ГК |
| 8 | ТР, склерозирующий медиастинит, ЛАП | 20–30 | 5 | 3 года | резкая прогрессия заболевания с распространением псевдотумора из ЩЖ в средостение на фоне отмены ГК |
| 9 | орбиты, слюнные железы, легкие, ЛАП | дексаметазон IgG4 (доза неизвестна) | | в течение 1 месяца | кратковременное улучшение параорбитального отека и увеличения слюнных желез, быстрая прогрессия на фоне отмены ГК |

*Примечание.* \* в преднизолоновом эквиваленте; max — максимальный, min — минимальный.

*Установленные диагнозы.* Диагноз достоверного (definite) IgG4-СЗ был установлен 33 из 52 пациентов (63,5 %), предполагаемого (probable) IgG4-CЗ — 9 из 52 пациентов (17,3 %), вероятного (possible) IgG4-СЗ — 10 из 52 пациентов (19,2 %). Среди 10 пациентов с вероятным диагнозом IgG4-СЗ ИГХ исследование не проводилось у трех, точный подсчет числа IgG4+ клеток не проводился у двух пациентов, у двух пациентов число IgG4+ клеток было < 40 %, а у трех пациентов экспрессия IgG4+ в ткани была выявлена лишь в единичных клетках (двое с РПФ, одна пациентка с дакриоаденитом/сиалоаденитом). У всех пациентов с отсутствием экспрессии IgG4 в ткани был повышен уровень IgG4 в сыворотке крови > 135 мг/дл и были исключены другие заболевания, в том числе онкологические (по данным гистологического и ИГХ исследования). Структура диагнозов в основных подгруппах пациентов по локализации IgG4-СЗ (изолированное IgG4-связанное поражение орбиты, изолированный IgG4-связанный сиалоаденит, IgG4-связанный сиалоаденит/дакриоаденит, РПФ) представлена на рисунке 3.



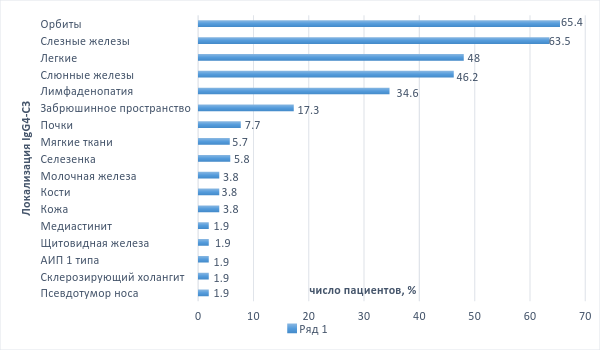
*Рис. 3.* Структура диагнозов IgG4-CЗ (в %) в подгруппах пациентов по основным локализациям

согласно универсальным диагностическим критериям H. Umehara (2011)

**3.2. Клиническая характеристика больных**

**3.2.1. Локализация поражений**

У большинства пациентов в исследуемой группе было поражение двух и более органов (39 из 52, 75 % пациентов), три и более органов было поражено у 23 из 52 пациентов (44 %). Среднее число пораженных органов составило два на одного пациента (от одного до шести). Наиболее часто поражались слезные (33 из 52 пациентов, 63,5 %) и слюнные (24 из 52 пациентов, 46,2 %) железы, легкие (25 из 52 пациентов, 48 %), лимфатические узлы (18 из 52 пациентов, 34,6 %) и забрюшинное пространство (9 из 52 пациентов, 17,3 %). Все локализации поражений при IgG4-СЗ в нашей группе пациентов представлены на рисунке 4.



*Рис. 4.* Частота различных локализаций IgG4-СЗ у пациентов исследуемой группы (*n* = 52)

Особенности поражения орбит, слюнных желез и РПФ будут подробно рассмотрены ниже, так как в нашем исследовании участвовало подавляющее число пациентов именно с этими локализациями.

**3.2.2. Жалобы пациентов**

Большинство пациентов в нашем исследовании имело манифестное течение IgG4-СЗ и только у трех пациентов (5,8 %) оно было обнаружено случайно при плановом обследовании (два пациента с РПФ и одна пациентка с АИП 1-го типа). Наиболее часто заболевание дебютировало с припухлости век (19 из 52 пациентов, 36,5 %), увеличения слюнных желез (14 из 52 пациентов, 26,9 %), увеличения лимфатических узлов (8 из 52 пациентов, 15,4 %), назальных жалоб (16 из 52, 30,8 %). Наличие упорного болевого синдрома было основным проявлением РПФ (все пациенты с болью в животе и спине) и всегда являлось поводом для обращения к врачу. Достаточно часто встречались общеконституциональные нарушения: лихорадка (у 10 из 52 пациентов, 19,2 %), похудание (8 из 52 пациентов, 15,4 %), слабость (9 из 52 пациентов, 17,3 %), частота которых нарастала по мере прогрессии заболевания. У 4 из 10 пациентов лихорадка была субфебрильная, у 6 из 10 достигала фебрильных цифр, в том числе у одной пациентки — высоких фебрильных (до 39,5–40 °С). Лихорадка и похудание в большинстве случаев (70 % пациентов) случаев были связаны с IgG4-связанным сиало- и/или дакриоаденитом. Лихорадка быстро исчезала на фоне ГК-терапии и не сопровождалась ознобом и потом. У пациентов с лихорадкой и похуданием достоверно чаще выявлялось повышение уровня СРБ в крови по сравнению с пациентами с отсутствием этих жалоб (для лихорадки — 70 против 32 %, *р* = 0,0358, точный критерий Фишера; для похудания — 88 против 30 %, *р* = 0,004, точный критерий Фишера).

Все жалобы, наблюдавшиеся в дебюте и в момент постановки диагноза IgG4-СЗ, подробно изложены в таблице 4.

*Таблица 4*

**Жалобы пациентов с IgG4-СЗ в дебюте и на момент постановки диагноза IgG4-СЗ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Жалобы | В дебюте заболевания, *n* (%) | В момент постановки диагноза, *n* (%) |
| Назальные жалобы | 16 (30,8 %) | 22 (42,3 %) |
| Офтальмологические жалобы | 20 (38,5 %) | 29 (55,8 %) |
| Увеличение больших слюнных желез | 14 (26,9 %) | 24 (46,2 %) |
| Увеличение ЛУ | 8 (15,4 %) | 8 (15,4 %) |
| Лихорадка | 7 (13,5 %) | 10 (19,2 %) |
| Похудание | 1 (1,9 %) | 8 (15,4 %) |
| Общая слабость | 2 (3,8 %) | 9 (17,3 %) |
| Боли в груди | 3 (5,8 %) | 3 (5,8 %) |

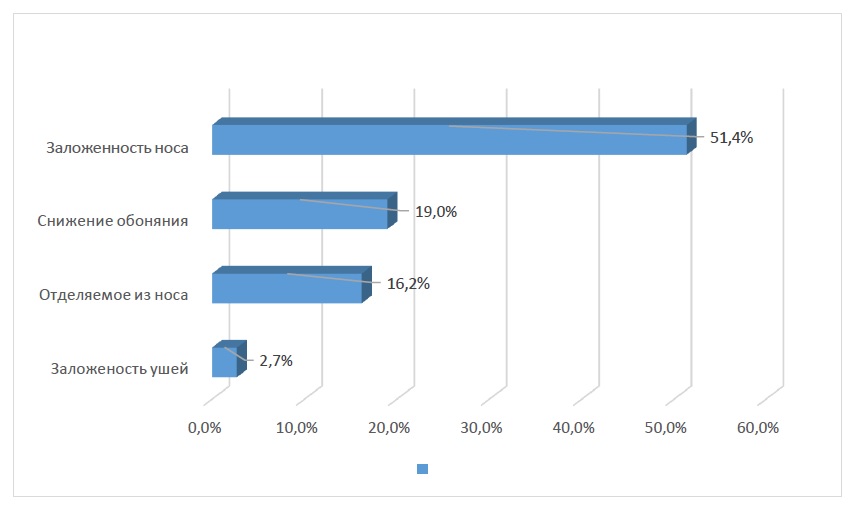
*Окончание таблицы 4*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Боль в спине/животе | 6 (11,5 %) | 7 (13,5 %) |
| Артралгии | 2 (3,8 %) | 4 (7,7 %) |
| Кашель/одышка | 1 (1,9 %) / 1 (1,9 %) | 1 (1,9 %) / 3 (5,8 %) |
| Высыпания на коже | 1 (1,9 %) | 2 (3,8 %) |
| Синдром Рейно | 1 (1,9 %) | – |
| Ускорение СОЭ | 5 (9,6 %) | \* |
| Повышение СРБ | 3 (5,8 %) | \* |
| Осиплость голоса | 1 (1,9 %) | 1 (1,9 %) |
| Поражения ЩЖ/аутоиммунный тиреоидит | 3 (5,8 %) | 6 (11,5 %) |
| Случайно при обследовании/ нет жалоб | 3 (5,8 %) | |

*Примечание. \** см. в разделе лабораторная характеристика больных.

В исследуемой группе больных часто встречались отоларингологические жалобы (22 из 52, 44,3 % пациентов), причем все из них, кроме одного случая, были у пациентов с IgG4-связанным поражением орбит и/или сиалоаденитом и встречались у 21 из 37 пациентов с IgG4-связанным сиало- и/или дакриоаденитом (56,8 % пациентов). У большинства пациентов (16 из 22 пациентов, 72,7 %) назальные жалобы были в дебюте IgG4-CЗ и часто предшествовали его развитию за много лет. У одного пациента заложенность носа была связана с IgG4-связанным псевдотумором носа.

Все отоларингологические жалобы пациентов представлены на рисунке 5.



*Рис. 5.* Отоларингологические жалобы пациентов

с IgG4-связанным сиалоаденитом и/или поражением орбит (*n* = 37)

**3.2.3. Сопутствующие заболевания**

**Аллергические заболевания и поражения ЛОР-органов.** Сочетание с аллергическими заболеваниями наблюдалось у 7 из 52 (13,5 %) пациентов, в основном выявлялась лекарственная аллергия (5 из 7 пациентов) и по одному случаю поллиноза и экземы.

Поражения ЛОР-органов встречались у 44,3 % пациентов исследуемой группы (22 из 52 пациентов). Только в одном случае проводилась гистологическая верификация у пациентки с псевдотумором полости носа и был подтвержден его IgG4-связанный характер. В других случаях поражения ЛОР-органов сочетались с IgG4-СЗО (дакриоаденитом, миозитом) и/или сиалоаденитом (встречались у 21 из 37 пациентов, 56,8 %). У одного пациента на фоне пансинусита, полипоза носовой полости наблюдалось развитие вторичного вовлечения среднего уха. Все поражения ЛОР-органов перечислены в таблице 5.

*Таблица 5*

**Поражения ЛОР-органов у пациентов с IgG4-связанным заболеванием**

|  |  |
| --- | --- |
| Диагноз | Число пациентов, *n* |
| Хронический полисинусит (по данным КТ) | 13 |
| ХРС (клинически) | 11 |
| Полипоз полости носа | 10 |
| Вазомоторный ринит | 8 |
| Евстахиит/средний отит | 1 |
| Псевдотумор носа | 1 |

Бронхиальная астма присутствовала у 5 из 52 пациентов (9,6 %). Во всех случаях астма сочеталась с поражениями носа и/или параназальных синусов и за несколько лет предшествовала манифестации IgG4-СЗ. Все пациенты с БА имели IgG4-связанный сиалоаденит/дакриоаденит. В одном случае пациент имел классическую аспириновую триаду: астма, полипозный риносинусит, аллергия на нестероидные потивовоспалительные препараты.

**Злокачественные опухоли и лимфопролиферация у пациентов с IgG4-СЗ.** Четверо пациентов (7,7 %) в нашем исследовании имели ЗО: рак молочной железы — один, рак желудка — один, астроцитарная глиома головного мозга (grade III) — один, MALT-лимфома слезной железы — один. Более подробная характеристика данных пациентов представлена в таблица 6.

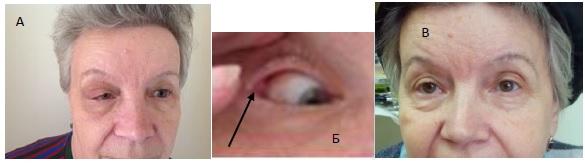
*Таблица 6*

**Характеристика пациентов с сочетанными ЗО**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Клинические данные | Пациент 1 | Пациент 2 | Пациент 3 | Пациент 4 |
| Пол, возраст выявления опухоли | женщина, 50 лет | мужчина, 47 лет | женщина, 67 лет | мужчина, 53 года |
| Локализация опухоли | рак молочной железы | астроцитарная глиома головного мозга (grade III) | MALT-лимфома слезной железы | рак желудка |
| Соотношение возникновения опухоли с IgG4-СЗ во времени | за 18 лет до IgG4-СЗ | через 1 месяц после диагноза IgG4-СЗ | одновременно с диагнозом IgG4-СЗ | через 4,5 года после диагноза IgG4-СЗ |
| Локализация IgG4-СЗ | РПФ | орбита | орбита | системное IgG4-СЗ |
| Лечение опухоли | хирургическое | хирургическое + ПХТ | РТМ + циклофосфан | хирургическое |
| Исход опухоли | без рецидива | без рецидива (ПХТ по настоящее время) | без рецидива (РТМ по настоящее время) | несколько рецидивов опухоли через 6 лет. Смерть через 9 лет |

Одной пациентке в нашем исследовании по совокупности результатов гистологического, ИГХ и молекулярного исследования биоптата был поставлен диагноз IgG4-СЗ и IgG4+ MALT-лимфомы слезной железы. Это первое описание IgG4-секретирующей MALT-лимфомы в России. Представляем описание данного случая.

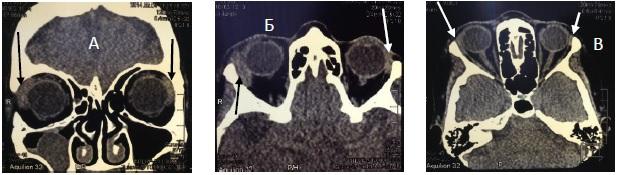
*Описание клинического случая № 1.*

Пациентка Д. 68 лет обратилась в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в июне 2014 г. с жалобами на припухлость верхнего века правого глаза и болезненное опухолевидное новообразование правого верхнего века (рис. 6).

*Рис. 6.* Внешний вид пациентки Д.:

*А* — припухлость и гиперемия верхнего века правого глаза; *Б* — резко увеличенная в размерах пальпебральная доля слезной железы; *В* — после лечения

При осмотре определялось значительное увеличение пальпебральной доли правой слезной железы, увеличения слюнных желез не отмечалось. При КТ и УЗИ орбит выявлялось двустороннее увеличение слезных желез, правой до 4,39×1,67 см, левой до 2,36×0,92 см (рис. 7).



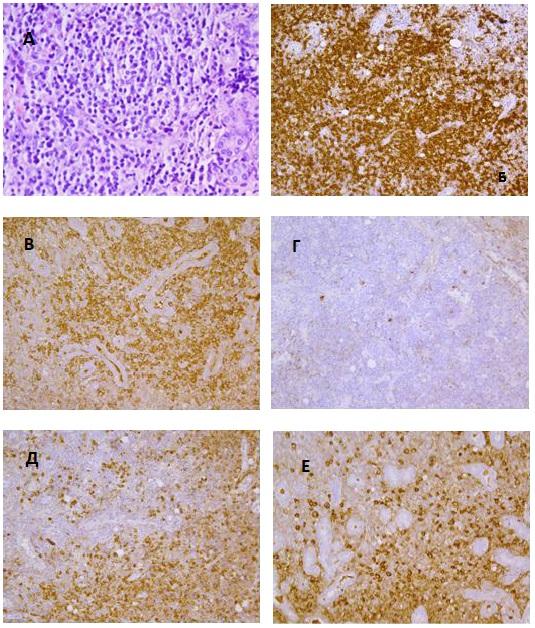
*Рис. 7.* Данные КТ орбит пациентки Д.:

*А, Б* — до лечения, увеличение правой слезной железы, небольшое увеличение левой слезной железы; *В* — после пяти курсов РТМ и шести курсов циклофосфана

По данным иммунологического анализа крови уровень IgG4 сыворотки был повышен до 4,8 г/л, уровень остальных иммуноглобулинов, включая IgE, был в пределах нормы, антинуклеарного фактора 1/640 ядерного типа свечения, при этом анти-Ro и анти-La антитела не определялись, РФ и СРБ были отрицательны.

В целях верификации диагноза была проведена транскутанная орбитотомия. При гистологическом исследовании выявлен фрагмент фиброзно-жировой ткани со структурами слезной железы с атрофией ацинусов, крупноочагово-диффузным мелкоклеточным лимфоидным пролифератом из небольших центроцитоподобных клеток и клеток с округло-овальными, неправильной формой ядер клеток с примесью отдельных крупных лимфоидных клеток, большого количества зрелых плазматических клеток с небольшим количеством эозинофильных гранулоцитов (рис. 8 А); присутствуют фокусы эпителиоидных гранулем с отдельными многоядерными гистиоидными клетками. При ИГХ исследовании выявлено диффузное расположение В-клеток (CD20+) c некоторым преобладанием над Т-клеточной популяцией. При сопоставлении иммуногистоархитектоники BCL-2 позитивны как В-, так и Т-клетки. При использовании антител к IgL выявлена монотипичность зрелоклеточной плазмоклеточной популяции с рестрикцией каппа-цепи (рис. 8 В, Г); зрелые плазматические клетки экспрессировали В-клеточный транскрипционный фактор MUM1. Myeloid Nuclear Differentiation Antigen позитивны гистиоциты, часть мелких клеток лимфоидного пролиферата. При ИГХ исследовании с использованием антител к IgG4 cоотношение IgG4/IgG > 40 % (рис. 8 Д, Е); при сопоставлении иммуногистоархитектоники IgG4+ плазматические клетки соответствовали Ig-kappa+ плазмоклеточной популяции. Индекс пролиферативной активности Ki-67 составляет до 20 % позитивных клеток лимфоплазмоцитарного пролиферата.

При исследовании парафиновых блоков методом ПЦР выявлена В-клеточная клональность по реаранжировкам каппа цепей иммуноглобулина (Vκ-Jκ). Таким образом, диагноз MALT-лимфомы слезной железы, IgG4+ подтвержден гистологически, иммуногистохимически и с помощью молекулярного метода. При дальнейшем обследовании у пациентки выявлена ЛАП медиастинальных ЛУ, узлов корней легких (максимальный размер ЛУ до 2 см), подмышечных, паховых, внутрибрюшных ЛУ. Пациентке была инициирована комбинированная терапия РТМ (Мабтера): один курс 2000 мг, в дальнейшем по 375 мг/м2 (суммарно 700 мг на введение) каждые 3 месяца и циклофосфаном 1000 мг в/в один раз в 2 недели, суммарно шесть курсов. На фоне лечения отмечено быстрое исчезновение припухлости и образования в области правого века, положительная динамика по данным КТ (рис. 6 В и 7 В).



*Рис. 8.* Результаты гистологического и ИГХ- исследования пациентки Д.:

*А* — лимфоидная инфильтрация ткани слезной железы. Массивный лимфоидный пролиферат из небольших клеток с угловатыми и округло-овальными ядрами, разрозненно расположенными крупными клетками с округло-овальными ядрами с морфологией центробластов, значительной примесью зрелых плазматических клеток. Окраска гематоксилином и эозином; *Б* — мономорфная экспрессия лимфоидными клетками CD20 (интенсивная мембранная реакция). Иммуноферментный метод (200-кратное увеличение); *В* — мономорфная экспрессия плазматическими клетками κ-цепи Ig (цитоплазматическая реакция). Иммуноферментный метод; *Г* — плазматические клетки Ig λ+ единичны. Иммуноферментный метод; *Д* — зрелые плазматические клетки экспрессируют IgG (цитоплазматическая реакция, клон HP 6025). Иммуноферментный метод. 400-кратное увеличение

**Другие сопутствующие заболевания.** Сопутствующие заболевания, помимо аллергических и БА, имели 25 из 52 пациентов (48 %). Наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь / ишемическая болезнь сердца, СД 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе и аутоиммунный тиреоидит. У одной пациентки в анамнезе был быстропрогрессирующий гломерулонефрит с развитием терминальной почечной недостаточности по поводу чего пациентке была проведена аллотрансплантация трупной почки. Сопутствующие заболевания у пациентов с IgG4-СЗ представлены в таблице 7.

*Таблица 7*

**Сопутствующие заболевания у пациентов с IgG4-СЗ (*n* = 52)**

|  |  |
| --- | --- |
| Сопутствующее заболевание | Число пациентов, *n* (%) |
| Гипертоническая болезнь / ишемическая болезнь сердца | 8 (15,4) |
| СД 2-го типа / нарушение толерантности к глюкозе | 5 (9,6) / 3 (5,8) |
| Аутоиммунный тиреоидит | 6 (11,5) |
| Хронический вирусный гепатит С/гепатит В | 4 (7,7) / 2 (3,8) |
| Язвенная болезнь желудка | 1 (1,9) |
| Неспецифический язвенный колит | 1 (1,9) |
| Саркоидоз (?) | 2 (3,8) |
| Аневризма аорты / расширение просвета аорты | 1 (1,9) / 2 (3,8) |
| Онкологические заболевания | 4 (7,7) |
| Аутоиммунная тромбоцитопения | 2 (3,8) |
| Гемолитическая анемия | 1 (1,9) |
| Остеопороз, осложненный компрессионным переломом позвоночника | 1 (1,9) |
| Гломерулонефрит с исходом в терминальную почечную недостаточность, аллотрансплантация почки | 1 (1,9) |

Указание на аутоиммунный тиреоидит в анамнезе было у 6 из 52 пациентов (11,5 %), в то же время при обследовании в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой антитела к ТПО и/или ТГ были выявлены только у четырех из них: повышение уровня антител к ТПО у всех четырех пациентов и антител к ТГ у одного пациента. У двух из шести пациентов определялось повышение уровня тиреотропного гормона и изменения ЩЖ при УЗИ (фиброзные изменения с уменьшением объема ЩЖ в одном случае, узловые гиподенсные образования в одном случае) в отсутствие антител к ТПО и/или ТГ. Интересно отметить, что у трех из шести пациентов поражение ЩЖ предшествовало развитию IgG4-СЗ заболевания, которое развернулось на фоне снижения и/или отмены ГК, которые пациенты получали по поводу аутоиммунного тиреоидита.

Пятнадцать процентов пациентов с IgG4-СЗ имели СД 2-го типа в фазе компенсации углеводного обмена или нарушение толерантности к глюкозе, при этом ни у одного из этих пациентов не было IgG4-связанных поражений панкреатобилиарной зоны. Трое из пяти пациентов с СД 2-го типа находились на таблетированной сахароснижающей терапии, один пациент на инсулинотерапии, один пациент на диетотерапии. Все три случая нарушения толерантности к глюкозе выявлены при обследовании по поводу подъема уровня глюкозы крови на фоне терапии IgG4-СЗ.

Двум пациентам был поставлен диагноз «саркоидоз», однако в обоих случаях его наличие вызывает определенные сомнения. В одном случае, описанном выше, у пациентки с гистологически верифицированным IgG4-СЗ в легких выявлены множественные очаги, при гистологическом исследовании расцененные как «саркоидоз в фазе фиброзирования». В другом случае у пациентки наблюдался дебют заболевания с периорбитального отека и горячих красно-синюшных высыпаний на бедрах, быстро исчезнувших на фоне 50 мг преднизолона в сутки. Позже при обследовании выявлены очаги в легких. Состояние расценено как саркоидоз, однако гистологической верификации диагноза не проводилось. Через несколько лет при рецидиве параорбитального отека пациентке было верифицировано IgG4-СЗ по биопсии слезной железы. Таким образом, с уверенностью судить о том, являлось ли поражение кожи и легких у данной пациентки проявлением саркоидоза или дебюта IgG4-СЗ, не представляется возможным.

В нашем исследовании у одного пациента с IgG4-связанным сиалоаденитом/дакриоаденитом на протяжении нескольких лет была аневризма грудного отдела аорты, подтвердить IgG4-связанный характер которой не удалось. Пациенту была проведена ПЭТ с 18F-ФДГ, комбинированная с КТ, при которой накопления меченной глюкозы в области стенки аорты не отмечено, кроме того, пациент имел гиперхолестеринемию и ишемическую болезнь сердца, таким образом изменения стенки аорты могли быть появлением атеросклероза. У двоих пациентов с РПФ выявлено расширение брюшного отдела аорты, не достигавшее размеров аневризмы.

**3.2.4. Осложнения IgG4-связанного заболевания**

Чаще всего осложнения встречались у пациентов с РПФ: у шести из девяти (66,7 %) пациентов на момент диагностики заболевания имелись признаки гидронефротической трансформации почек, у двух из шести двусторонняя. Пяти пациентам из шести было проведено стентирование мочеточника/мочеточников, однако, несмотря на это, атрофия почки развилась у двух из них (22,2 % пациентов). У одного пациента с ТР и склерозирующим медиастинитом наблюдались симптомы сдавления дыхательных путей, крупных сосудов и нервных стволов.

Необратимые поражения органов как исход IgG4-СЗ имелись у 4 из 52 пациентов (15,4 %) (два случая разрушения костей позвоночника, два случая атрофии почки, в одном случае потребовавшей нефрэктомии), а в 10 из 52 случаев (19,2 %) являлись результатом хирургического вмешательства (пять удаленных слезных желез, четыре удаленные ПЧЖ, одно удаление части легкого). У одного пациента с IgG4-связанным дакриоаденитом/сиалоаденитом наблюдалась неполная нормализация показателей почечной функции на фоне терапии IgG4-СЗ (креатинин сыворотки и скорость клубочковой фильтрации при первичной обследовании 295 мкмоль/л и 26 мл/мин соответственно, через 6 месяцев — 181 мкмоль/л и 37 мл/мин соответственно), однако период наблюдения с начала терапии относительно короткий (6 месяцев). У 2 из 52 пациентов с неполным ответом на терапию IgG4-СЗ присутствовал хронический болевой синдром (боль в области глаза и головная боль у пациентов с поражением орбиты).

**3.2.5. Характеристика отдельных локализаций IgG4-связанного заболевания**

**3.2.5.1. IgG4-связанное заболевание орбит**

В нашем исследовании орбита была самой частой локализацией IgG4-СЗ, ее поражение наблюдалось у 34 из 52 пациентов (65,4 %), что было подтверждено инструментальными методами (УЗИ и/или КТ/МРТ орбит).

Медиана времени до постановки диагноза IgG4-связанного воспаления орбиты составила 36 месяцев [15,5; 75].

Какие-либо офтальмологические жалобы (отделяемое из глаз, припухлость век, боль в глазах, экзофтальм и т. п.) в дебюте были у 20 из 34 пациентов с поражением орбит (58,8 %), частота и выраженность жалоб нарастали по мере прогрессии заболевания в области орбит (наблюдались у 29 из 34 пациентов (85,3 %) на момент постановки диагноза IgG4-СЗ). Обращает на себя внимание, что жалобы пациентов с поражением орбит были связаны в основном с увеличением органов орбиты (припухлость век, экзофтальм), а не со снижением функции этих органов (т. е. снижение слезопродукции) или боль и ограничение подвижности глазных яблок.

Все офтальмологические жалобы, имевшиеся у пациентов с IgG4-связанным поражением орбит, приведены в таблице 8.

*Таблица 8*

**Офтальмологические жалобы у пациентов с IgG4-связанным заболеванием орбит (*n* = 34)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Жалобы | Жалобы в дебюте | Жалобы в момент постановки диагноза IgG4-СЗ |
| Боль в глазах | – | 5 (14,7 %) |
| Слезотечение / отделяемое из глаз | 4 (11,8 %) | 14 (41,2 %) |
| Ощущение «песка» в глазах | – | 9 (26,5 %) |
| Покраснение глаз | 2 (5,9 %) | 7 (20,6 %) |
| Отек век | 19 (55,9 %) | 27 (79,4 %) |
| Опухолевидное образование в области верхних век | 3 (8,8 %) | 6 (17,6 %) |
| Птоз | 1 (2,9 %) | 5 (14,7 %) |
| Экзофтальм / смещение глазного яблока в орбите | 2 (5,9 %) | 13 (38,2 %) |
| Диплопия | – | 2 (5,9 %) |
| Ограничение подвижности глазных яблок | – | 6 (17,6 %) |
| Выявлено случайно / нет жалоб\* | 5 (14,7 %) | |

*Примечание.* \* в ходе обследования по поводу IgG4-СЗ другой локализации.

Пятеро из 34 обследованных пациентов (14,7 %) не имели увеличения слезных желез или изменений периорбитальной области при физикальном осмотре, только у одного из них были жалобы на ощущение «песка» в глазах, однако при УЗИ орбит у них был выявлен дакриоаденит и миозит экстраокулярных мышц (один пациент с РПФ, один пациент с IgG4-связанным поражением мягких тканей грудной стенки / легкого / позвонков, два пациента с сиалоаденитом ПЧЖ, одна пациентка, оперированная по поводу дакриоаденита за несколько лет до обследования в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой).

У 2 из 34 пациентов (5,9 %) наблюдалась плотная инфильтрация кожи верхних век и прилежащих мягких тканей надбровных дуг и височной области, подтвержденная по данным МРТ.

В нашем исследовании было проведено УЗИ орбит 33 пациентам: дакриоаденит выявлен у 32 пациентов (97 %), миозит экстраокулярных мышц у 31 пациента (94 %), поражение ретробульбарной клетчатки у пяти пациентов (15,1 %). Изолированный дакриоаденит выявлен у трех пациентов, изолированный миозит экстраокулярных мышц у одного пациента, во всех случаях поражения ретробульбарной клетчатки сочетались с дакриоаденитом и миозитом экстраокулярных мышц. Одностороннее поражение орбит при физикальном осмотре было у семи пациентов, но после проведения УЗИ орбит у пяти из них были выявлены двусторонние изменения, однако разница в выявляемости поражений орбит между этими двумя методами не достигала статистически значимой (*р* = 0,0598, точный критерий Фишера). Впрочем, оценить истинную разницу не представляется возможным, поскольку большинству пациентов с отсутствием поражения орбит при осмотре УЗИ исследование не проводилось.

Данные полного офтальмологического обследования были доступны для анализа по 29 пациентам. Снижение слезопродукции по данным стимулированного теста Ширмера выявлено у 20 пациентов (в 31 глазу, т. е. не у всех снижение слезопродукции было двустронним), причем в 6 из 31 случая это наблюдалось после удаления всей или части слезной железы. Только двое из девяти пациентов с жалобами на ощущение сухости и «песка» в глазах имели объективное подтверждение снижения слезопродукции (для одного пациента данные обследования недоступны). Положительная проба Норна ≤ 10 секунд отмечена у пяти пациентов (в восьми глазах), при этом признаков эпителиопатии роговицы не было ни у одного из них. Эпителиопатия роговицы I степени выявлена у пяти пациентов. Подробнее данные офтальмологического обследования этих пациентов приведены в таблице 9.

*Таблица 9*

**Данные офтальмологического обследования пациентов**

**с эпителиопатией роговицы**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Пациент, № | Проба Ширмера, мм | | Проба Норна, с | | Локализация IgG4-СЗ | Биопсия, метод биопсии |
| OD | OS | OD | OS |
| 1 | 7 | 18 | 13 | 13 | слезные железы, миозит ЭОМ, ЛАП, легкие | инцизионная биопсия слезной железы OD |
| 2 | 25 | 30 | 11 | 9 | слезные железы, миозит ЭОМ | биопсия слезной железы OD, орбитотомия |
| 3 | 25 | 25 | > 15 | > 15 | слезные железы, миозит ЭОМ, сиалоаденит, ЛАП, легкие | биопсия слезной железы OD, пункционная; инцизионная биопсия ПЧЖ |
| 4 | 10 | 10 | 28 | 3 | слезные железы, миозит ЭОМ, ЛАП | биопсия слезной железы OD, орбитотомия; эксцизионная биопсия ЛУ |
| 5 | 12 | 15 | 7 | 7 | слезные железы, миозит ЭОМ, слюнные железы, легкие, почки | биопсия слезной железы ОD и OS, орбитотомия; инцизионная биопсия ОУ слюнной железы |

*Примечание.* ОУ — оклоушная; ЭОМ — экстраокулярные мышцы; OD — правый глаз; OS — левый глаз.

Приводим описание клинического случая системного IgG4-СЗ с поражением орбиты. Данный случай примечателен наличием выраженной специфической параорбитальной инфильтрациии кожи, сочетанием с IgG4-связанным маститом, крайне редко встречающейся локализацией IgG4-СЗ, и стремительным положительным ответом на терапию.

*Описание клинического случая № 2.*

Пациентка С. 74 лет поступила в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в ноябре 2011 г. с жалобами на покраснение верхних век и выраженную их инфильтрацию, ограничивавшую движения век и глаз, слабость.

Из анамнеза было известно, что пациентка около 5 лет наблюдалась у эндокринолога с диагнозом «фиброзного изменения» ЩЖ (по данным УЗИ выявлено уменьшение размеров ЩЖ и ее выраженное уплотнение), по поводу чего она принимала 75 мкг L-тироксина в сутки. За 4 месяца до обращения в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой появились и стали нарастать отек и гиперемия век, пациентка лечилась у офтальмолога с диагнозом дакриоаденит (местная антибактериальная и ГК-терапия) без улучшения состояния. В анализах крови определялось небольшое ускорение СОЭ до 25 мм/ч, СРБ+, РФ+. Постепенно изменения век нарастали. По месту жительства проведена КТ глазниц: двустороннее увеличение слезных желез, увеличение в объеме мягких тканей верхних век, умеренный симметричный экзофтальм. В связи с неэффективностью местной терапии ГК было проведено три сеанса лучевой терапии на область век — без эффекта. Обследована онкологом: была проведена пункционная биопсия слезной железы, данных, подтверждающих онкологический процесс, не получено.

В сентябре 2011 г. появилось безболезненное уплотнение в правой молочной железе с гиперемией кожи над ним, при УЗИ молочной железы — изоэхогенное образование 14×11×12 мм с периферическим отеком без увеличения регионарных ЛУ. Проведена пункционная биопсия образования молочной железы: в биоптате обнаружены фибробласты, небольшой лимфогистиоцитарный инфильтрат с примесью макрофагов и нейтрофилов, раковых клеток в молочной железе не обнаружено.

Резкое ухудшение самочувствия пациентки произошло в конце октября 2011 г., когда присоединились артралгии (артриты?) коленных, голеностопных суставов, повышение температуры тела до 38 °С, пятнисто-папулезные высыпания на нижних конечностях, похудание на 5 кг за месяц и жалобы на сухость рта. Проведено УЗИ слюнных желез: слюнные железы не увеличены, в левой ОУЖ определяются две кисты 6×4 мм, в левой ПЧЖ выявлено гипоэхогенное образование 7×8 мм. Была госпитализирована по месту жительства с диагнозом «болезнь Шегрена», где начата терапия метипредом 6 таблеток в сутки. На фоне ГК-терапии быстро купировались артралгии (артриты?) и общеконституциональные нарушения, однако выраженный отек и инфильтрация век сохранялись.

При поступлении в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой при осмотре определялся выраженный птоз, плотная инфильтрация с гиперемией кожи верхних век, пальпаторно увеличенные ОУЖ (рис. 9). В клиническом и биохимическом анализах крови существенных отклонений от нормы выявлено не было. Уровень γ-глобулинов был в пределах нормы (15,17 %), в иммунологическом анализе крови определялось повышение уровня РФ до 140 мг/л (норма до 15 мг/л), небольшое повышение общего IgG до 17,5 г/л и повышение IgG4 до 2,2 г/л, выявлены ANA (Нер-2) в титре 1/160 h + sp; уровень других иммуноглобулинов, антител к ТПО и ТГ, анти-Ro и анти-La антител, компонентов комплемента были в пределах нормальных значений, HBsAg и антитела к HCV не определялись. При стоматологическом обследовании определялись бугристые ОУЖ, ПЧЖ были не увеличены, выявлено снижение стимулированной секреции слюны до 1,2 мл за 5 минут, при сиалографии данных, подтверждающих паренхиматозный паротит не получено. При офтальмологическом обследовании выявлено увеличение слезных желез, инфильтрация век.

При МРТ орбит в верхних и латеральных отделах обеих орбит определялись зоны патологического сигнала неправильной формы без четких контуров, вовлекавшие в себя мышцу, поднимающую верхнее веко, верхнюю прямую мышцу, прямую латеральную мышцу, слезную железу, верхнее веко и жировую клетчатку бровей. Инфильтрат распространялся вглубь орбит вдоль экстраокулярных мышц. Круговые мышцы глаза, подкожно-жировая клетчатка височной области и ОУЖ также аналогично накапливали контраст.

Для верификации диагноза проведена биопсия левой ОУЖ и конъюнктивы века. При гистологическом исследовании в слюнной железе определялся перидуктальный склероз, участки муароподобного фиброза, крупноочаговая лимфоидная инфильтрация с плазматическими клетками, формированием фолликулов с неширокими центрами размножения. Гистологическая картина соответствовала MALT-ткани, данных за лимфому не выявлено. Иммуногистохимическое исследование не проводилось по техническим причинам (малое количество материала). Гистологическое исследование конъюнктивы: участок фиброзно-жировой ткани с облитерацией мелких сосудов, участками лейкоцитокластического васкулита, рыхлой лимфоплазмоцитарной инфильтрации с примесью нейтрофилов и эозинофилов. На основании наличия системного фибровоспалительного процесса (в молочной железе, слезных и слюнных железах), повышения IgG4 в сыворотке и характерной гистологической картины (муароподобный фиброз, лимфоплазмоцитарный инфильтрат, облитерирующий васкулит, примесь эозинофилов в инфильтрате) пациентке был поставлен диагноз вероятного IgG4-СЗ и инициирована комбинированная терапия РТМ (Мабтера, введено суммарно 1000 мг) и циклофосфаном (введено суммарно 2000 мг), до начала которой проведена пульс-терапия метилпреднизолоном по 500 мг в/в дважды начато быстрое снижение дозы пероральных ГК (по одной таблетке в 3 дня до поддерживающей дозы 4 мг метилпреднизолона в сутки). На фоне терапии инфильтрация век стала быстро исчезать и уже после второй инфузии циклофосфана к моменту выписки полностью исчезла, окраска кожных покровов нормализовалась, восстановилось подвижность глаз и век в полном объеме (рис. 9).

Через 3 недели (январь 2012 г.) при физикальном осмотре увеличения ОУЖ и изменений параорбитальных тканей не наблюдалось, определялось увеличение слезных желез. В анализах крови нормализовался уровень IgG4 сыворотки (1,1 г/л), исчез РФ и ANA, уровень В-клеток составлял 0,001 (0,1 %). По данным УЗИ орбит выявлялось значительное увеличение слезных желез (справа 2,17×1,19, слева 2,23×1,1) и поперечного сечения экстраокулярных мышц (справа до 0,54 см, слева до 0,53 см). Пациентке был проведен 1-й курс РТМ (введено суммарно 1000 мг) и еще два курса циклофосфана по 1000 мг в/в, в дальнейшем рекомендован прием циклофосфана 200 мг в/м в неделю.

Через 3 месяца (апрель 2012 г.) пациентка вновь стала отмечать небольшую отечность верхних век. При обследовании по месту жительства отмечено исчезновение узла в молочной железе. В анализах крови уровень IgG4 сыворотки составлял 0,75 г/л, вновь определялись ANA (Hep-2) в титре 1/640 sp, определялась полная деплеция В-клеток периферической крови. По данным УЗИ орбит отмечена положительная динамика, хотя размеры слезных желез и экстраокулярных мышц по-прежнему оставались увеличенными (справа слезная железа 1,78×1,14 см, мышцы до 0,46 см; слева слезная железа 1,59×1,06 см, мышцы до 0,47 см). Решено было продолжить плановую терапию циклофосфаном по 200 мг в/м еженедельно в сочетании с низкими дозами ГК (4 мг метилпреднизолона через день). В феврале 2013 г. при плановом обследовании выявлены маркеры вирусного гепатита В, а через несколько месяцев появилась слабость, лихорадка, дискомфорт в правом подреберье, повышение уровня печеночных ферментов и пятнисто-папулезная сыпь. Пациентке назначена специфическая противовирусная терапия (энтекавир), на фоне которой уровень ферментов нормализовался, исчезли лихорадка и высыпания.

При контрольном осмотре в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой через 1 год (март 2013 г.) пациентка жалоб не предъявляла, хотя в анализах крови вновь отмечалась гипергаммаглобулинемия до 25 %, повышение общего IgG до 24 г/л (норма до 17 г/л) и IgG4 до 1,4 г/л, определялись ANA (Hep-2) в титре 1/320 h. Учитывая выявленный вирусный гепатит, от продолжения терапии РТМ и циклофосфаном решено было воздержаться. До настоящего времени пациентка находится в клинической ремиссии и остается на терапии низкими дозами ГК (4 мг метилпреднизолона через день).



*а б в*

*Рис. 9.* Внешний вид пациентки С.:

*а, б* — при поступлении в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой; *в* — после проведения одного курса РТМ (суммарная доза 1000 мг) и двух курсов циклофосфана (суммарная доза 2000 мг в/в)

**3.2.5.2. IgG4-связанный сиалоаденит**

В нашем исследовании слюнные железы были увеличены у 24 из 52 пациентов (46,2 %), при этом у 17 из них (70,8 %) имелось рентгенологически подтвержденное поражение орбиты (по данным УЗИ орбит и/или МРТ). Практически у всех пациентов были увеличены ПЧЖ (22 из 24, 91,7 % пациентов), увеличение ОУЖ выявлено у 16 из 24 пациентов (66,7 %), видимое увеличение подъязычных слюнных желез у 1 из 24 пациентов (4,2 %), увеличение МСЖ твердого неба также у 1 из 24 пациентов (4,2 %).

У пяти пациентов при осмотре выявлялось изолированное увеличение ПЧЖ в отсутствие каких-либо других жалоб (которое ранее классифицировалось бы как опухоль Кюттнера), однако при дополнительном обследовании у двух из них выявлено субклиническое увеличение слезных желез и экстраокулярных мышц по данным УЗИ орбит, а еще у одного пациента множественные гипоэхогенные образования в предстательной железе (от проведения биопсии предстательной железы пациент отказался), у двух других пациентов проводилось только КТ легких и УЗИ органов брюшной полости, не выявившие каких-либо отклонений от нормы, исследования органов орбиты не проводилось.

Самой частой жалобой пациентов с поражением слюнных желез было их увеличение (21 из 24 пациентов, 87,5 %), в абсолютном большинстве случаев не сопровождавшееся значимой сухостью рта. Жалобы на сухость рта присутствовали у четверти пациентов с сиалоаденитом (6 из 24 пациентов), у всех из них были поражены ПЧЖ.

Стоматологическое обследование было проведено 27 из 52 пациентов. При сиалометрии (ОУЖ) средний объем слюны составил 3,2 ± 2,1 мл за 5 минут, снижение саливации менее 2,5 мл за 5 минут после стимулиции раствором лимонной кислоты получено у 11 из 27 (40,7 %) пациентов. Среди пациентов с жалобами на сухость рта снижение саливации при объективном обследовании выявлено лишь у двух из шести пациентов (в одном случае сиалометрия не проводилась). При этом сиалометрия была проведена восьми пациентам с отсутствием увеличения больших слюнных желез (с поражениями орбит, РПФ, генерализованной ЛАП): снижение саливации менее 2,5 мл за 5 минут выявлено у половины из них, что, возможно, отражает существенное влияние психовегетативного состояния пациента на проведение данного теста. Ни у одного пациента не выявлено изменений слизистой рта и пришеечного кариеса, характерных для ксеростомии при БШ.

Сиалография проведена 18 из 27 обследованных стоматологом пациентам: в одном случае выявлен интерстициальный сиалоаденит и в одном случае — сиалодохит (оба пациента   
с IgG4-связанным сиалоаденитом/дакриоаденитом). Ни одного случая паренхиматозного паротита выявлено не было.

Биопсия МСЖ проведена 24 пациентам. Во всех случаях выявлялся лимфогистиоцитарный инфильтрат, в большинстве случаев значительно выраженный (до 300–500 клеток в полях зрения), в отдельных случаях отмечались единичные эозинофилы, в двух случаях отмечено формирование лимфоидных фолликулов. Иммуногистохимическое исследование ткани МСЖ не проводилось. Возможно ли использовать биопсию МСЖ для диагностики IgG4-СЗ — является важным и дискуссионным вопросом, поэтому особенности поражения МСЖ при IgG4-СЗ и оценку гистологических и ИГХ характеристик МСЖ при IgG4-СЗ необходимо проводить в отдельном исследовании.

Представляем описание клинического случая, который является яркой иллюстрацией системного течения IgG4-СЗ с классическим началом, массивным поражением практически всех групп слюнных желез, орбит и вовлечением других органов за пределами головы и шеи (внутригрудных ЛУ, почек и, возможно, легких) по мере прогрессии заболевания. Данный случай интересен еще и тем, что представляет по сути вариант «естественного течения» IgG4-СЗ в отсутствие адекватного терапевтического вмешательства.

*Описание клинического случая № 3.*

Пациент С. впервые обратился в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в 2008 г. с жалобами на увеличение слюнных желез и припухлость век (на момент обследования пациенту было 49 лет). Дебют заболевания — с появления приступов удушья, провоцировавшихся в том числе приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (аспирина), постоянной заложенности носа и ушей, рецидивирующего гайморита, возникших за 5 лет до обращения в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (в 2003 г.). Пациенту была диагностирована БА, проводилась терапия ингаляционными ГК с умеренным эффектом. При обследовании у отоларинголога выявлены множественные полипы носовых ходов и придаточных пазух носа (рис. 10).



*Рис. 10.* Данные КТ головы пациента С:

*А, Б* — признаки синусита, искривление носовой перегородки; *В* — двустороннее увеличение слезных желез

Все аллергологические кожные пробы были отрицательными. С конца 2006 г. пациент начал отмечать припухлость век и постепенное увеличение слезных желез. В 2007 г. выполнена эндоскопическая полипотомия носовой полости и параназальных синусов, септопластика, полисинусотомия с дренированием пазух, в которых было обнаружено большое количество гнойного содержимого. При гистологическом исследовании ткань полипов представлена слизистой оболочкой с кистозно расширенными железами, хроническим воспалительным инфильтратом с примесью эозинофилов. Иммуногистохимическое исследование не проводилось. После операции пациент обратил внимание на резкое увеличение размеров слезных желез по поводу чего обследовался в офтальмологическом стационаре. В июне 2007 г. была выполнена поднадкостничная орбитотомия с резекцией левой слезной железы, а затем в июле 2007 г. проведено аналогичное вмешательство на правой орбите. При патоморфологическом исследовании ткани левой слезной железы ткань ее бугристая, хрящевой плотности, микроскопически — очаговая лимфоплазмоцитарная инфильтрация с образованием многочисленных лимфоидных фолликулов, разделенных толстыми фиброзными прослойками, и примесью большого числа эозинофилов, сосуды с гиалинозом стенки и периваскулярным фиброзом местами с облитерацией просвета, при ИГХ исследовании данных за лимфому не получено. В правой слезной железе обнаружены идентичные изменения. К концу 2007 г. пациент обратил внимание на появление плотных образований в подчелюстной области. При УЗИ слюнных желез ПЧЖ резко увеличены, в них определяются множественные гипоэхогенные образования размерами до 18×12×14 мм, сливающиеся в более крупные поля. В мае 2008 г. пациент был госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой для дообследования и лечения. При осмотре определялись значительно увеличенные ПЧЖ и незначительно увеличенные ОУЖ (рис. 11).



*а б*

*Рис. 11.* Внешний вид пациента С. при первичном обследовании :

*а, б* — увеличение ПЧЖ (2008 г.)

В клиническом анализе крови и мочи существенных отклонений выявлено не было, в биохимическом анализе обращало на себя внимание небольшое повышение уровня АСТ до 42 ед/л (норма до 38 ед/л), АЛТ до 65,8 ед/л (норма до 40 ед/л), общего билирубина до 34 мкмоль/мл (норма до 20,5 мкмоль/л), повышение лактатдегидрогеназы до 607 ед/л (норма до 480 ед/л), мочевой кислоты до 506 мкмоль/л (норма до 420 мкмоль/л). В иммунологическом анализе крови определялся РФ 49,4 МЕ/мл (норма до 15 МЕ/мл), ANA не выявлялись, уровень иммуноглобулинов, за исключением IgE (1390 кЕ/л при норме менее 135 кЕ/л), и СРБ был в пределах нормальных значений. При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови и мочи патологических градиентов и белка в моче не выявлено. При КТ органов грудной клетки в легких выявлены небольшие фиброзные изменения в базальных отделах, расцененные как поствоспалительные, отмечались единичные увеличенные бронхопульмональные ЛУ до 1,3×1,7 см. Компьютерная томография органов брюшной полости патологии не выявила. Пациенту была также проведена сцинтиграфия с 67Ga, при которой выявлено накопление радиофармпрепарата в области ПЧЖ. При стоматологическом обследовании выявлено увеличение небных МСЖ, сиалометрия — 3 мл, при сиалографии — незначительно выраженный сиалоаденоз. При офтальмологичсеком обследовании выявлено замедление тока слезы OU, проба Ширмера OD = 6 — 8 — 2, OS = 7 — 9 — 2. Проба Норна OD = 5 с, OS = 10 с. При окрашивании флюоресциином отмечается тотальное окрашивание эпителия роговицы OS.

В целях верификации диагноза блоки удаленной слезной железы были дополнительно исследованы с окраской на IgG, IgG4, κ- и λ- цепи: инфильтрат был поликлонален, соотношение IgG4+ / IgG+ плазмоцитов составило более 50 %. Таким образом, был верифицирован диагноз IgG4-СЗ (дакриоаденит, сиалоаденит, внутригрудная ЛАП). В стационаре была инициирована терапия циклофосфаном (в/в введено суммарно 1600 мг), после выписки было рекомендовано продолжить терапию циклофосфаном по 1000 мг в/в каждые 14 дней, однако пациент самостоятельно от нее вскоре отказался, посчитав недостаточно эффективной.

В ноябре 2009 г. пациент вновь обратился в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в связи с массивным увеличением ПЧЖ и увеличением ОУЖ. При обследовании в крови выявлено повышение уровня креатинина до 115 мкмоль/л (норма до 106 мкмоль/л), IgG4 сыворотки до 1,6 г/л, при этом уровень других иммуноглобулинов, в том числе общего IgG, был в пределах нормальных значений, начали определяться ANA в низком титре (1/160 sp). По данным офтальмологического обследования наблюдалась некоторая положительная динамика в виде увеличения времени образования сухих пятен до 12 секунд OD и 13 секунд OS и восстановления эпителия роговицы, однако при УЗИ орбит выявлялось утолщение экстраокулярных мышц максимально до 0,73 см справа и до 0,51 см слева, при условно нормальных размерах слезных желез (1,37×0,68 справа и 1,65×0,67 слева). От продолжения лечения пациент отказался.

В ноябре 2010 г. при обследовании у пульмонолога на КТ органов грудной клетки выявлены признаки правосторонней нижнедолевой пневмонии, частично осумкованного правостороннего гидроторакса, во 2-м и 6-м сегментах левого легкого выявлены множественные мелкие перибронхиально расположенные очаги (специфического характера?). При контрольном КТ исследовании через 3 недели все изменения в легких сохранялись. Был исключен туберкулез легких. Изменения трактовались как интерстициальная пневмония.

Пациент по-прежнему отказывался от лечения ГК и цитостатиками и заболевание прогрессировало: продолжали увеличиваться в размерах слюнные железы, появились признаки поражения почек (рис. 12).



*а б*

*Рис. 12.* Внешний вид пациента С. (2012 г.):

*а, б* — массивное увеличение ОУЖ и ПЧЖ

В декабре 2012 г. при иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови и мочи у пациента уже определялась высокая гипергаммаглобулинемия до 42 %, интенсивная олигоклональная гаммапатия G-класса с повышением общего IgG до 479 МЕ/мл (норма до 235 МЕ/мл), повышение IgE до 281 кЕ/л (норма до 135 кЕ/л) и дефицит IgA (38 МЕ/мл при норме 55–250 МЕ/мл), повышение циркулирующих иммунных комплексов до 191 УЕ (норма менее 66 УЕ). Выявлена канальциевая протеинурия 0,47 г/л (от проведения биопсии почки пациент отказался). Парапротеинемии не выявлено. Уровень IgG4 сыворотки составил 50,6 г/л, определялось снижение С3 и С4 компонентов комплемента (0,56 г/л и 0,06 г/л соответственно) и увеличение уровня РФ до 142 МЕ/мл и титра ANA (Hep-2) до 1/320 h. Для исключения трансформации в злокачественную лимфому была проведена биопсия ПЧЖ: в кусочках ткани слюнной железы явления атрофии за счет фиброза и лимфоидного инфильтрата, представленного как фолликулами с широкими светлыми центрами размножения, так и инфильтратом в межфолликулярной зоне, где встречается много плазматических клеток, местами формирующих «пласты», и примесь эозинофилов. Лимфоэпителиальные поражения отсутствовали. При проведении ИГХ исследования соотношение IgG4+ / IgG+ плазмоцитов составило 80 %.

Пациент был госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в мае 2013 г. для проведения лечения. Уровень креатинина составлял 133 мкмоль/л (норма до 106 мкмоль/л), мочевины 8,9 ммоль/л (норма до 8,3 ммоль/л), выявлялась незначительная протеинурия, снижение скорости клубочковой фильтрации до 64 мл/мин (норма 85–120 мл/мин) и канальцевой реабсорбции до 97 % (норма 99 %). Уровень общего IgG и IgG4 сыворотки составлял 31,5 г/л и 27,9 г/л соответственно (норма до 17 г/л и 2,0 г/л соответственно). При офтальмологическом обследовании вновь выявлялись признаки эпителиопатии роговицы. В стационаре пациенту была проведена комбинированная терапия РТМ (суммарно 1000 мг) и циклофосфаном (суммарно введено 3000 мг). На фоне терапии достигнута полная В-клеточная деплеция, отмечено значительное снижение уровня общего IgG практически до нормальных значений (17,4 г/л) и снижение уровня IgG4 сыворотки до 12,4 г,/л, несколько уменьшились размеры слюнных желез. К сожалению, дальнейшая судьба пациента остается неизвестной, он больше не обращался в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

**3.2.5.3. IgG4-связанный ретроперитонеальный фиброз**

В нашей когорте 9 из 52 пациентов (17,3 %) имели РПФ, во всех случаях не ассоциированный с аневризмой брюшной аорты. Из девяти больных семеро были мужчинами (77,8 %), средний возраст пациентов на момент обращения составил 46,5 ± 14,7 лет (от 27 до 67 лет). Диагноз РПФ устанавливался в среднем через 4,5 месяца (от 3 до 12) от момента возникновения первых жалоб. Только у двух пациентов (22 %) наблюдались очаги IgG4-СЗ за пределами забрюшинного пространства: в одном случае субклиническое увеличение слезных желез (выявлено при скрининговом УЗИ орбит), в одном случае РПФ присоединился на фоне генерализованной ЛАП и поражения орбит.

Самой частой жалобой на момент обследования в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой была боль в спине/животе (шесть из девяти пациентов, 66,7 %) с иррадиацией в нижние конечности (в одном случае) и мошонку (в одном случае), у двух пациентов из семи (28,5 %) наблюдалось гидроцеле, у одного пациента — ассиметричный отек нижних конечностей и запоры. У двух из девяти пациентов жалобы на боли в спине/животе возникли после тупой травмы/удара. У трех из девяти пациентов (33,3 %) РПФ был выявлен случайно при прохождении обследования, несмотря на то что к моменту постановки диагноза РПФ уже имелись осложнения в виде гидронефротической трансформации или атрофии почки.

У шести из девяти пациентов (66,6 %) на момент диагностики РПФ имелись признаки гидронефротической трансформации почек, у двух из них — двусторонняя. Пяти пациентам из шести было проведено стентирование мочеточника/мочеточников, атрофия почки развилась у двух из девяти (22,2 %).

Представляем описание клинического случая системного течения IgG4-СЗ с развитием РПФ у молодого мужчины с генерализованной IgG4-связанной ЛАП и воспалением орбиты на фоне лечения РТМ. Данный случай наглядно демонстрирует сложности дифференциальной диагностики IgG4-СЗ и сложности терапии этого заболевания, возникающие у отдельных пациентов.

*Описание клинического случая № 4.*

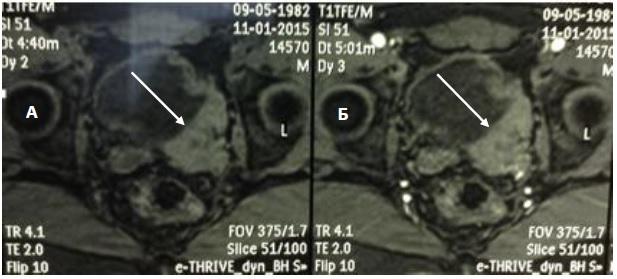
Пациент М., 33 года, обратился в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой по поводу обнаруженного при обследовании РПФ, при этом жалоб на момент обращения пациент не предъявлял. Из анамнеза было известно, что больной с детства наблюдался у гематолога по поводу ЛАП и спленомегалии неясной этиологии. В 2009 г. (в возрасте 29 лет) отметил возникновение отечности век и параорбитального отека, которые постепенно нарастали. Лечился у офтальмолога с диагнозом «конъюнктивит» без существенного улучшения.

В 2010 г. впервые выявлено ускорение СОЭ и протеинурия. В 2011 г. обследовался у гематолога по поводу нарастания экзофтальма и ЛАП с подозрением на лимфому. При обследовании впервые было выявлено повышение уровня поликлонального общего IgG сыворотки до 739 МЕ/мл (норма 95–235 МЕ/мл). При КТ орбит выявлен двусторонний экзофтальм с выраженным двусторонним увеличением слезных желез (правая — 32,2×10,8 мм, левая — 25,8×12 мм), инфильтрацией ретробульбарной клетчатки. При КТ органов грудной клетки в переднем средостении выявлено мягкотканное образование 39,5×53 мм, увеличение бифуркационных ЛУ до 24 мм, претрахеальных до 17 мм, аксиальных ЛУ до 36,4×15,8 мм. При УЗИ органов брюшной полости — спленомегалия 169×106 мм. Выполнена биопсия периферического лимфатического узла и трепанобиопсия: В-клеточная клональность в ЛУ сомнительна, в костном мозге — не выявлена. Проведено гистологическое исследование ЛУ: лимфома не подтверждена, поставлен диагноз плазмоклеточного варианта БК (выявлены плазматические клетки ИЛ-6, вирус герпеса человека 8-го типа отрицательные). Уровень ИЛ-6 в сыворотке крови составлял 3,7 пг/мл (норма 5,3–7,5 пг/мл). Несмотря на отсутствие иных жалоб, кроме как на увеличения ЛУ и экзофтальм, отсутствие лабораторных островоспалитеных изменений, пациенту поставлен диагноз мультицентрического варианта БК и проведено несколько курсов терапии генноинженерным   
анти-ИЛ-6 препаратом (силтуксимаб) — без существенного улучшения состояния, в крови сохранялось повышение общего IgG до 624 МЕ/л, наблюдалась тенденция к нарастанию спленомегалии (198×73 мм).

В течение 2 лет пациент не лечился, но в 2013 г. вновь обратился к гематологу в связи с плохим общим самочувствием. Лихорадки, похудания по-прежнему не отмечалось. Сохранялся умеренный экзофтальм и генерализованная ЛАП. Проведена трепанобиопсия, биопсия ЛУ, диагноз лимфомы не подтвердился. При биопсии ЛУ проведена окраска на IgG4, вновь подтвержден диагноз плазмоклеточного варианта БК в большим числом IgG4+ клеток в ткани ЛУ. При лабораторном обследовании: уровень IgG4 сыворотки 7,3 г/л (норма до 2,0 г/л), высокое повышение IgE 3960 кЕ/л (норма менее 135 кЕ/л), уровень ИЛ-6 в сыворотке 4,7 пг/мл, СРБ 1,9 г/л. При УЗИ органов брюшной полости выявлена спленомегалия 200×74 мм, расширение дистальных отделов чашечек обеих почек слева до 12 мм, справа до 10 мм (расценено как возможный признак специфической инфильтрации), паренхима почек слева 7–10 мм, справа 19 мм.

В связи с ухудшением состояния пациента было решено начать ПХТ — было проведено шесть курсов R-CVP (РТМ 375 мг/м2 в 0-й день; бортезомиб 1 мг/м2 в 1-й, 4-й, 8-й, 11-й дни; дексаметазон 40 мг в/в в 1-й, 4-й, 8-й, 11-й дни; циклофосфан 400 мг/м2 в/в в 1-й, 8-й дни). На фоне терапии практически нормализовался размер периферических и внутригрудных ЛУ, уменьшились размеры селезенки и экзофтальма, уровень IgG4 сыворотки снизился до 2,5 г/л. Учитывая положительный эффект от проведенной ПХТ, решено продолжить поддерживающую терапию РТМ по 375 мг/м2 каждые 2 месяца (проведено восемь курсов). Терапия переносилась хорошо.

В конце 2014 г. для оценки достигнутого эффекта проведена КТ всего тела: сохраняются остаточные изменения ретробульбарной клетчатки (расцененные как остаточные фиброзные изменения), в полости малого таза по ходу подвздошных сосудов слева определялось дополнительное мягкотканное образование, прилежащее к мочевому пузырю, размерами 58,7×45,5×64 мм, образование имело неправильную форму, волнистые контуры, прилежащие анатомические структуры (мочеточники, семенные пузырьки) плохо дифференцировались на фоне данного образования, определялось расширение видимых отделов левого мочеточника до 7 мм. Для уточнения состояния забрюшинных структур была проведена МРТ органов малого таза (рис. 13).

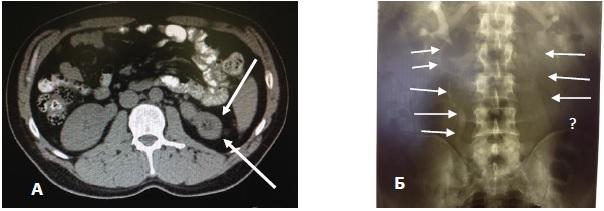


*Рис. 13.* МРТ органов малого таза пациента М. в T1-взвешенном режиме

с функцией подавления жира (аксиальный срез):

*А, Б* — определяется мягкотканное образование, прилежащее к мочевому пузырю

При трансректальном пальцевом исследовании пальпировалось образование в малом тазу хрящевой плотности. Для проведения биопсии и верификации диагноза пациент был госпитализирован в онкологический стационар. При обследовании выявлена спленомегалия 159×7,6 см, уменьшение в размере левой почки до 9×3,8 см, истончение ее паренхимы до 8–9 мм (вторично сморщенная почка), при урографии контрастировались только правые отделы мочевыводящих путей (рис. 14).



*Рис. 14.* Данные КТ и экскреторной урографии:

*А* — сморщенная левая почка; *Б* — отсутствие контрастирования левых отделов

мочевыводящих путей

Проведена лапароскопическая биопсия забрюшинного образования, стентирование левого мочеточника. При патоморфологическом исследовании — фиброзированная ткань с мелкоочаговым лимфоидным инфильтратом и скоплениями плазматических клеток, фокусами облитерации мелких сосудов венозного типа по типу облитерирующего флебита. При проведении ИГХ исследования соотношение IgG4+ / IgG+ клеток составляет 30 %.

При дообследовании у уролога в марте 2015 г. проведена динамическая сцинтиграфия почек: отмечалось контрастирование только правого мочеточника, левые отделы не контрастировались, в сосудистую фазу левая почка не определялась, в паренхиматозную фазу была четко меньших размеров, визуализировались лишь незначительные фрагменты паренхимы со слабым накоплением РФП, ее секреторно-эвакуаторная функция не определялась — картина нефункционирующей левой почки.

Пациент направлен на консультацию в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой для определения дальнейшей тактики лечения. Несмотря на проведение большого числа курсов РТМ в крови сохранялся высокий уровень IgG4 — 10,9 г/л и IgE — 2570 МЕ/мл (норма менее 100 Ме/мл), при нормальном уровне IgG, IgA, IgM, С3 и С4 компонентов комплемента, СРБ. В крови определялись В-клетки 0,4 × 109/л (0,08 %). При обследовании офтальмолога выявлена облитерация правого носослезного канала, рекомендована хирургическая коррекция. По данным УЗИ орбит толщина экстраокулярных мышц повышена справа 0,45–0,51 см, слева 0,41–0,63 см, размеры слезных желез увеличены: справа 1,33×0,96 см, слева 1,16×1,02 см.

От продолжения какой-либо медикаментозной терапии пациент отказался. Пациент прошел успешную операцию на носослезном канале, стент левого мочеточника был удален спустя 10 месяцев с момента его постановки в связи с отсутствием улучшения выделительной функции почки.

**3.2.5.4. Другие IgG4-связанные поражения**

Лимфаденопатия наблюдалась у 18 из 52 пациентов (34,6 %). Генерализованная ЛАП выявлена у 7 из 18 пациентов (38,9 %), внутригрудная ЛАП у 8 из 18 (44,4 %), в 2 из 18 случаев (11,1 %) выявлялась лишь периферическая ЛАП (увеличение шейных и поднижнечелюстных ЛУ). В одном случае генерализованная ЛАП была единственным проявлением IgG4-CЗ.

Какие-либо рентгенологические изменения со стороны легких и/или плевры по данным мультиспиральной КТ или рентгенографии органов грудной клетки выявлялись более чем у половины обследованных пациентов — у 25 из 52 пациентов (48 %). Биопсия легкого проводилась только у двух из них: у одного пациента выявлена IgG4-связанная интерстициальная десквамативная пневмония, и еще у одной пациентки изменения были расценены как саркоидоз легких в фазе фиброзных изменений. У последней пациентки патоморфологическое заключение представляется не вполне убедительным, учитывая отсутствие в описании типичной саркоидной гранулемы и наличие ранее гистологически верифицированного IgG4-СЗ в области мягких тканей передней грудной стенки и костальной плевры. К сожалению, пересмотр препаратов ткани легкого с окраской на IgG и IgG4 был невозможен, в связи с этим данный случай не может быть с уверенностью отнесен ни к IgG4-связанному поражению легких, ни к саркоидозу легких. Из всех пациентов, имевших рентгенологические признаки поражения легких и/или плевры, жалобы на кашель и/или одышку предъявляли лишь трое (3 из 25 пациентов, 12 %).

Все выявленные рентгенологические изменения легких у пациентов с IgG4-СЗ в нашей группе представлены в таблице 10.

*Таблица 10*

**Поражения легких и/или плевры у пациентов с IgG4-СЗ по данным мультиспиральной КТ или рентгенографии органов грудной клетки (*n* = 25)**

|  |  |
| --- | --- |
| Рентгенологическое описание | Число пациентов, (%) |
| Утолщение/уплотнение плевры | 7 (25) |
| Плевроапикальные наложения / плевральные спайки | 4 (14,3) / 7 (25) |
| Усиление легочного рисунка:  - усиление сосудистого рисунка  - утолщение сосудисто-бронхиальных пучков  - перибронхиальные фиброзные изменения  - деформация легочного рисунка | 9 (32,1)  4 (14,3)  1 (3,6)  2 (7,1)  3 (10,7) |
| Утолщение/уплотнение стенок бронхов | 9 (32,1) |
| Бронхоэктазы | 1 (3,6) |
| Множественные округлые очаги в легких | 1 (3,6) |
| Узелки в легких | 2 (7,1) |
| Воздушные кисты/буллы в легких | 3 (10,7) |
| Участки инфильтрации по типу «матового» стекла | 3 (10,7) |
| Участки уплотнения легочной ткани | 3 (10,7) |
| Диффузные интерстициальные изменения | 3 (10,7) |
| Ячеистая деформация легочного рисунка | 4 (14,3) |
| Фиброзные тяжи в ткани легкого | 6 (21,4) |
| Уплотнение ретростернальной/медиастинальной клетчатки | 3 (10,7) |

Признаки поражения почек (протеинурия, канальциевая и/или клубочковаяи, по данным иммунохимического исследования мочи и/или повышение креатинина крови) выявлены у четырех пациентов, однако биопсия почки была проведена лишь в одном случае — выявлен МГН. У трех пациентов признаки поражения почек были выявлены на фоне активного системного IgG4-СЗ с высокими цифрами IgG4 сыворотки и гипергаммаглобулинемией. Несмотря на отсутствие патоморфологического подтверждения у ¾ пациентов, появление признаков поражения почек на фоне активного IgG4-СЗ, положительная динамика на фоне его лечения и отсутствие других значимых факторов риска поражения почек (СД, длительный анамнез гипертонической болезни, хронические заболевания почек и/или мочевых путей в анамнезе) позволяет с высокой степенью вероятности говорить о том, что у этих пациентов поражение почек наблюдалось в рамках IgG4-СЗ.

Фиброзные узлы в молочной железе на фоне IgG4-CЗ другой локализации выявлены у двух пациенток 28 и 70 лет. В одном случае проводилась пункционная биопсия узла молочной железы, была получена фиброзная ткань с воспалительным инфильтратом, окраска на IgG4 не проводилась (см. выше описание клинического случая № 2). В другом случае пункция узла молочной железы не проводилась. У обеих пациенток на фоне терапии IgG4-СЗ произошло полное рентгенологическое разрешение процесса в молочной железе, что косвенно позволяет связать его с IgG4-СЗ.

Достоверная связь поражения ЩЖ с IgG4-СЗ была выявлена только у одного пациента. У больного развилось фиброзное поражение левой доли ЩЖ с инвазией в окружающие ткани шеи и средостение, проявлявшиеся симптомами сдавления нервных стволов (возвратного нерва) и дыхательных путей (ТР). Диагноз IgG4-СЗ был подтвержден гистологически и иммуногистохимически.

Поражение ПЖ (АИП 1-го типа) было выявлено только в одном случае: у молодой женщины обнаружение образования ПЖ стало случайной находкой во время УЗИ органов брюшной полости, проводившегося в рамках обследования у гинеколога. У пациентки не было типичной рентгенологической картины («сосикообразного» увеличения ПЖ) и повышения IgG4 в сыворотке, но диагноз АИП 1-го типа был подтвержден по биопсии ПЖ, полученной в ходе диагностической лапароскопии.

Склерозирующий холангит и поражение печени (множественные узлы печени, мостовидные некрозы по данным биопсии) были выявлены также только в одном случае у пациентки с гистологически верифицированным IgG4-связанным поражением ПЧЖ и ЛУ. Наличие множественных внутрипеченочных стенозов желчного протока были подтверждены по данным магнитно-резонансной холангиопанкреатографии. Еще у одного пациента с РПФ при обследовании были выявлены лабораторные признаки поражения печени: повышение общего билирубина, уровня АЛТ более 3N, АСТ до 2N, однако от проведения биопсии печени пациент отказался. Признаков склерозирующего холангита также выявлено не было.

У одной пациентки с IgG4-СХ и сиалоаденитом были выявлены множественные узловые образования селезенки (гиподенсные по данным мультиспиральную КТ органов брюшной полости), характер которых гистологически верифицирован не был. Учитывая также отсутствие данных рентгенологического исследования в динамике на фоне терапии IgG4-СЗ, судить о принадлежности этих проявлений к IgG4-СЗ нельзя. У 2 из 52 пациентов (3,8 %) с генерализованной IgG4-связанной ЛАП наблюдалась спленомегалия, уменьшавшаяся на фоне терапии IgG4-СЗ.

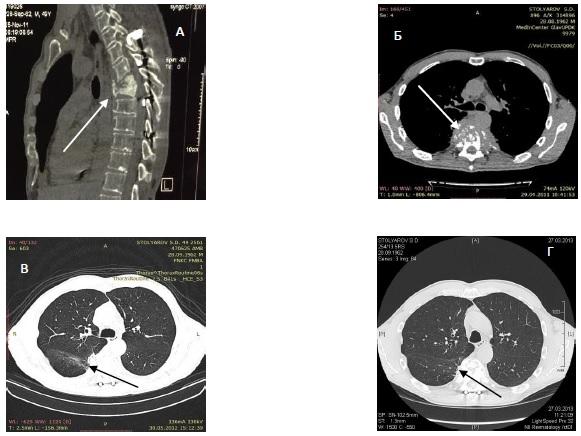
Гистологически верифицированное IgG4-связанное поражение кожи выявлено у 2 из 52 (3,8 %) пациентов с системным активным IgG4-CЗ, в обоих случаях протекало на фоне IgG4-связанного воспаления орбит и было локализовано в области верхних век. При осмотре определялся птоз, плотный инфильтрат красно-синюшного цвета, при КТ/МРТ определялась инфильтрация мягких тканей в области бровей и верхних век, распространяющийся в орбиту. Изменение век в виде отека и покраснения выявлялось и во всех случаях сиалоаденита/дакриоаленита, однако гистологическое исследование кожи не проводилось. У одного пациента с аутоиммунной тромбоцитопенией наблюдалась пурпура.

Поражения костей выявлены у 2 из 52 пациентов (3,8 %). В обоих случаях это проявлялось разрушением позвонков (С1-С2 в одном случае и Тh6-Th7 в другом). Подобные описания в мировой литературе на сегодняшний день отсутствуют. Мы приводим описание этих двух клинических случаев

*Описание клинических случаев № 5 и № 6.*

Пациент С. 51 года и пациентка З. 60 лет, оба имели дебют IgG4-СЗ с разрушения костей позвоночника, однако диагноз пациентке З. был установлен ретроспективно лишь спустя 6 лет, когда появилось увеличение ПЧЖ, и по данным их биопсии было верифицировано IgG4-СЗ. Диагноз пациенту С. был установлен через 7 месяцев с момента дебюта.

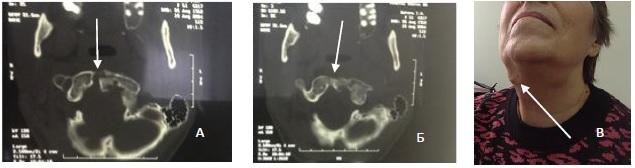
В обоих случаях заболевание дебютировало с острого болевого синдрома по типу стенокардии в первом случае и острой боли в шее во втором. При обследовании пациента С. диагноз ишемической болезни сердца был отвергнут, а при КТ органов грудной клетки выявлена деструкция тел Тh6-Th7 позвонков за счет замещения мягкотканным компонентом размером 6×7 см с прорастанием задней грудной стенки, паренхимы обоих легких и заднего средостения (рис. 15 А, Б, В). Также в легких пациента С. были выявлены множественные округлые очаги до 8 мм и воздушные полости до 10 мм в верхушках легких, внутригрудная ЛАП до 10,6 мм.



*Рис. 15.* Данные КТ органов грудной клетки пациента С.:

*А, Б* — деструкция грудного позвонка; *В* — образование грудной стенки с инвазией в прилежащий участок легкого, состояние после проведения переднего спондилодеза Th6-Th7;   
*Г* — исчезновение инфильтрации легких на фоне терапии IgG4-СЗ

У пациентки З. при КТ и МРТ шейного отдела позвоночника была выявлена деструкция в области С1-С2 позвонков с разрушением зуба С2, переходом на затылочную кость и выходом мягкотканного компонента за пределы костей (рис. 16 А, Б).

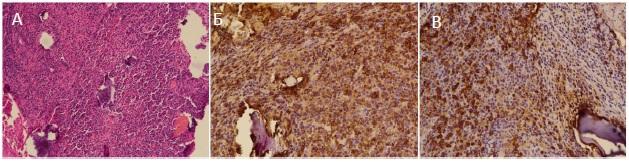


*Рис. 16.* Данные КТ позвоночника и внешний вид пациентки З.:

*А, Б* — множественные эрозии и деструкция атланто-осевого сустава;   
*В* — двустороннее увеличение ПЧЖ

В обоих случаях проводился дифференциальный диагноз со злокачественным новообразованием. В целях получения биопсийного материала для патоморфологического исследования и коррекции нестабильности позвоночника обоим пациентам было проведено хирургическое лечение: пациенту С. передний спондилодез Тh6-Th7 и задняя крючковая фиксация (Тh4-Th5 и Тh8-Th9), а пациентке З. окципитоспондилодез системой Vertex c костной пластикой и последующим удалением вторым этапом патологического очага в области зуба С2.

При гистологическом исследовании образца ткани пациента С. в образце выявлены фрагменты ткани легкого с участками пневмосклероза, ателектаза, интерстициальной десквамативной пневмонии, очаговая лимфоидная инфильтрация в виде фолликулоподобных структур, плазматических клеток и эозинофилов, также выявлены кусочки фиброзно-жировой ткани с включением нервных стволиков, участками разрушенных костных балок предсуществующей кости, участками диффузного фибросклероза и выраженной плазмоцитарной инфильтрации, при ИГХ исследовании инфильтрат был поликлонален, соотношение IgG4+ / IgG+ плазмоцитов составило более 40 % (рис. 17).



*Рис. 17.* Пациент С., патоморфологическое исследование:

*А* — окраска гематоксилин/эозин, выраженный лимфоплазмоцитарный инфильтрат, фиброз;   
*Б* — ИГХ исследование, окраска на IgG, видны остатки костных структур; *В* — ИГХ исследование, окраска на IgG4. Соотношение IgG4+ / IgG+ более 40 %. 100-кратное увеличение

Пациент С. был госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, где при обследовании выявилось повышение IgG4 в сыворотке до 195 мг/дл, также при УЗИ обнаружилось небольшое увеличение размеров слезных желез. Был установлен диагноз IgG4-СЗ с поражением костей позвоночника, мягких тканей грудной стенки, легких, плевры, слезных желез. Пациент получал комбинированную терапию РТМ (один курс суммарно 2000 мг) и циклофосфаном (вначале по 1000 мг в/в каждые 14 дней шесть курсов, в дальнейшем 400–200 мг в неделю в/м в течение двух лет, суммарная доза циклофосфана 13–15 г) на фоне низкой дозы ГК (4 мг метилпреднизолона в сутки *per os*). Через 2 года терапии у пациента С. полностью регрессировали очаговые изменения в легких и мягкотканный компонент псевдотумора в области Th6-Th7, определялись лишь небольшие остаточные фиброзные изменения в легких в виде фиброзных тяжей (рис. 15 Г). После проведения ПЭТ с ФДГ, комбинированной с КТ, не выявившей метаболически активной ткани, терапия была полностью прекращена. Состояние пациента остается стабильным (период наблюдения с момента отмены терапии составляет 12 месяцев).

У пациентки З. очаг поражения в области С1-С2 позвонков макроскопически был представлен склерозированной костью и фибросклерозом мягких тканей без явных признаков опухоли, при гистологическом исследовании: мелкие фрагменты губчатой и кортикальной кости и плотной фиброзной ткани; в соединительнотканных прослойках, расположенных между костными трабекулами, и в прилежащей к кости фиброзной ткани хроническая воспалительная инфильтрация, признаков опухолевого роста выявлено не было. Иммуногистохимическое исследование не проводилось. Через 6 лет у пациентки появилось увеличение ПЧЖ, жалобы на сухость рта и глаз, в связи с чем она была направлена в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой с подозрением на БШ (рис. 16 В).

При осмотре выявлялись плотные увеличенные болезненные при пальпации ПЧЖ, в иммунологическом анализе крови — повышение уровня Ат к dsДНК до 27 ед/мл (норма до 20) и уровня IgG4 до 4,9 г/л (норма до 2 г/л), нормальный уровень СРБ, РФ, антинуклеарного фактора, иммуноглобулинов G (10,6 г/л), M (4,1 г/л), A (0,8 г/л), уровня С3 и С4 фракций комплемента и Ro/La антител. При иммунохимическом исследовании белков сыворотки крови и концентрированной мочи выявлена секреция моноклонального парапротеина Мĸ 3,2 г/л (4,8 % от общего белка сыворотки крови), подтвержденная в иммунофиксации. При стоматологическом и офтальмологическом обследовании данных за БШ не получено. Для верификации диагноза была проведена инцизионная биопсия левой ПЧЖ. При гистологическом исследовании: ткань слюнной железы атрофична за счет выраженного фиброза, в ткани железы лимфоидные фолликулы со светлыми центрами размножения, перифолликулярно и в полях фиброза инфильтрат из мелких лимфоидных клеток с большим количеством плазмоцитов. При молекулярном исследовании ткани слюнной железы была выявлена В-клеточная клональность по реаранжировкам генов тяжелой цепи иммуноглобулина методом ПЦР, однако при проведении ИГХ исследования с использованием антител к CD20, CD3, CD23, CD43, CD5, CD10, BCL6, Ki67, cyclin D1, IgG, IgG4+ диагноз лимфомы подтвержден не был. Морфоиммуногистохимическая картина соответствовала реактивной лимфоидной гиперплазии с формированием MALT-ткани, соотношение IgG4+ / IgG+ плазмоцитов 50–80 %. Был установлен диагноз IgG4-СЗ и инициирована терапия РТМ и циклофосфаном на фоне низкой дозы пероральных ГК (4 мг метилпреднизолона в сутки). Пациентке было введено суммарно 1000 мг РТМ и 2000 мг циклофосфана, на фоне чего отмечена полная нормализация размеров слюнных желез, однако было выявлено повышение уровня печеночных ферментов до 10 норм, снижение уровня общего белка до 64 г/л, гамма-глобулинов до 5,4 %, уровня общего IgG сыворотки до 4,5 г/л (норма 8–17 г/л) и снижение IgA до 0,6 (норма 0,85–4,5 г/л). От дальнейшей терапии решено было воздержаться. Пациентка в течение 1 года принимала низкие дозы ГК, после чего самостоятельно их отменила. На протяжении 4 лет без ГК пациентка находится в полной ремиссии, уровень моноклональной секреции сохраняется на прежнем уровне.

**3.3. Лабораторная характеристика больных**

**3.3.1. Лабораторная характеристика пациентов исследуемой группы**

За исключением отдельных пациентов все отклонения в клиническом и биохимическом анализе крови были слабо или умеренно выражены. Какие-либо отклонения в клиническом анализе крови выявлены у 23 из 52 пациентов (44,2 %) (см. табл. 11). Повышение СОЭ выявлено у 20 из 52 пациентов (38,5 %), Ме составила 16 мм/ч [10; 35], для пациентов с повышением СОЭ более 20 мм/ч средний уровень составил 42 ± 18 мм/ч.

Для 10 из 52 пациентов с лейкоцитозом средний уровень лейкоцитов составил   
11 ± 2 × 109/л (от 9,1 × 109/л до 16,2 × 109/л), из них лишь у одного наблюдался палочкоядерный сдвиг (у пациентки с системным IgG4-СЗ с фебрильной лихорадкой, высокой воспалительной активностью и обильным гнойным отделяемым из глаз).

Умеренная тромбоцитопения наблюдалась у 2 из 52 пациентов (3,8 %), один из которых имел аутоиммунную тромбоцитопению. Кроме того, еще у одной пациентки за время госпитализации развился эпизод Кумбс-положительной гемолитической анемии со снижением гемоглобина до 68 г/л и падения тромбоцитов до 23 × 109/л, при обследовании были выявлены антитела к тромбоцитам, эпизод купирован пульс-терапией ГК.

Небольшая эозинофилия наблюдалась у 5 из 52 пациентов (9,6 %), из них у двух из пяти пациентов эозинофилия сочеталась с аллергическими заболеваниями, БА и повышением уровня IgE, у одного из пяти уровень IgE был в пределах нормы, у двух из пяти определение IgE в крови не проводилось.

Повышение печеночных ферментов (АСТ и/или АЛТ и/или ЩФ и/или ГГТП) отмечено у 15 из 52 пациентов (28,8 %): у 2 из 15 изолированное повышение АЛТ, у 1 из 15 изолированное повышение АСТ, у 3 из 15 изолированное повышение ЩФ, у 4/15 изолированное повышение ГГТП. Биопсия печени проводилась лишь одной пациентке со склерозирующим холангитом и поражением печени, у которой наблюдалось лишь небольшое изолированное повышение ЩФ при нормальном уровне АЛТ и АСТ. У пациентки с АИП 1-го типа также наблюдалось лишь незначительное повышение АЛТ.

Небольшое повышение креатинина крови при первичном обследовании выявлено у 6 из 52 пациентов (11,5 %), четверо из которых были пациентами с РПФ. В процессе наблюдения в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой у трех пациентов развилось поражение почек с повышением уровня креатина крови: один пациент с IgG4-связанным МГН (подтвержден гистологически), один пациент с канальцевым поражением и одна пациентка со смешанным клубочковым и канальцевым поражением почек (по данным иммунохимического исследования белков мочи).

*Таблица 11*

**Лабораторная характеристика пациентов с IgG4-СЗ (*n* = 52)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатель | Число пациентов, *n* (%) | М ± ϭ  (для пациентов с повышением > 1N) |
| *Клинический анализ крови:* | 9 (17,3)  2 (3,8) | – |
| Анемия < 120 г/л  < 110 г/л |
| Лейкоцитоз > 9 × 109/л | 10 (19,2) | 11 ± 2 |
| Лейкопения < 4 × 109/л | 1 (1,9) | – |
| Лимфоцитоз абсолютный (> 3 × 109/л) | 6 (11,5) | 3,49 ± 0,34 |
| Эозинофилия абсолютная (> 0,5 × 109/л) | 5 (9,6) | 0,65 ± 0,08 |
| Тромбоцитоз (> 390 × 109/л) | 5 (9,6) | 514,6 ± 94,2 |
| Тромбоцитопения (< 150 × 109/л) | 2 (3,8) | – |
| СОЭ (> 20 мм/ч) | 20 (38,5) | 42 ± 18 |
| *Биохимический анализ крови:* | 5 (9,6) | – |
| Глюкоза натощак (> 6,4 ммоль/л) |
| Общий билирубин (> 20,5 мкмоль/л) | 3 (5,8) | 26,4 ± 6,9 |
| АЛТ (> 41 ед/л)  (> 2N)  (> 3N) | 7 (13,5)  2 (3,8)  1 (1,9) | 78,6 ± 44 |
| АСТ (> 38 ед/л (1N))  (> 2N)  (> 3N) | 4 (7,7)  1 (1,9)  0 | 55,3 ± 19,3 |
| ЩФ (> 129 ед/л)  (> 2N)  (> 3N) | 6 (11,5)  1 (1,9)  0 | 199,57 ± 59 |

*Окончание таблицы 11*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ГГТП (> 50 ед/л)  (> 2N)  (> 3N) | 6 (11,5)  0  1 (1,9) | 92 ± 69,4 |
| ЛДГ (> 225 ед/л)  (> 2N)  (> 3N) | 6 (11,5)  1 (1,9)  0 | 309,82 ± 146,78 |
| Мочевая кислота (> 420 мкмоль/л) | 7 (13,5) | 524,11 ± 75,64 |
| Креатинин (> 106 мкмоль/л) | 6 (11,5) | 151,17 ± 72,13 |
| Мочевина (> 8,3 ммоль/л) | 3 (5,8) | – |
| Общий белок (> 87 г/л) | 2 (3,8) | – |

*Примечание.* N — норма; М — среднее; ϭ — стандартное отклонение; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Электрофорез белков сыворотки крови был проведен 43 из 52 пациентам, из них гипергаммаглобулинемия (> 22 %) наблюдалась у 11 из 43 пациентов (25,6 %), а гипогаммаглобулинемия (< 13 %) у 6 из 43 (14 %), Ме для гамма глобулинов сыворотки составила 18,4 % [15,4–22,2].

Наиболее частыми иммунологическими отклонениями у пациентов с IgG4-СЗ в нашей когорте пациентов было повышение в сыворотке уровня общего IgG и IgG4, повышение IgE, а также выявление ANA, РФ и снижения уровня компонентов комплемента. Все иммунологические нарушения, выявленные у пациентов с IgG4-СЗ, представлены в таблице 12.

*Таблица 12*

**Иммунологические нарушения у пациентов с IgG4-СЗ**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Число пациентов, у которых определялся показатель | Число пациентов с отклонением показателя от N значений, *n* (%) | Медиана | Интерквартильный интервал [25-й перцентиль; 75-й перцентиль] |
| СРБ > 5 г/л | 51 | 20 (39,2) | 3,4 | [0,9; 10] |
| РФ IgM > 15 МЕ/мл | 51 | 8 (15,7) | – | – |
| ANA Hep-2   * 1/160 * 1/320 * 1/640 * 1/1280 | 49 | 31 (63,3)  20 (40,8)  7 (14,3)  3 (6,1)  1 (2) | – | – |
| Анти-Ro/SS-A (> 25 ед/мл) | 32 | 2 (6,3) | – | – |
| Анти-La/SS-B (> 25 ед/мл) | 32 | 0 | – | – |
| Ат к ds ДНК (> 20 ед/мл) | 14 | 1 (7,1) | – | – |
| IgG общий (> 17 г/л) | 41 | 18 (43,9) | 16,3 | [12,9; 20] |
| IgG общий (< 8 г/л) | 41 | 0 | – |
| IgG4 (> 1,35 г/л) | 50 | 44 (88) | 3,45 | [2,1; 11,4] |

*Окончание таблицы 12*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ↑IgA (> 4,9 г/л для мужчин, > 4,5 г/л для женщин) | 38 | 4 (10,5) | 2,25 | [1,5; 3,5] |
| ↓IgA (< 1,0 г/л для мужчин, < 0,85 г/л для женщин) | 38 | 2 (5,3) | – |
| ↑IgM (> 3,2 г/л для мужчин, > 3,7 г/л для женщин) | 38 | 3 (7,9) | 1,1 | [0,7; 1,6] |
| ↓IgM(< 0,5 г/л для мужчин, < 0,6 г/л для женщин) | 38 | 3 (7,9) | – |
| IgE (> 100 МЕ/мл) | 18 | 11 (61,1) | 234,5 | [46,2; 1235,8] |
| C3 (< 0,9 г/л) | 32 | 5 (15,6) | – | – |
| C4 (< 0,1 г/л) | 32 | 4 (12,5) | – | – |
| ANCA screen (> 1,2) | 17 | 1 (5,9) | – | – |

*Примечание.* «–» рассчитать среднее (Ме) невозможно в связи с отсутствием конкретных численных значений или малым числом измерений; N — норма.

Повышение СРБ выявлено у 39,2 % пациентов. Для пациентов с повышением СРБ более 5 г/л Ме составила 13,3 г/л [6,5; 42,7]. Повышенный уровень СРБ значимо чаще встречался у пациентов с лихорадкой (70 против 32 %, *р* = 0,0358, точный критерий Фишера) и у пациентов с похуданием (88 против 30 % случаев, *р* = 0,004, точный критерий Фишера). Повышение уровня СРБ было не связано со снижением С3, С4 компонентов комплемента (*р* = 0,4130, точный критерий Фишера).

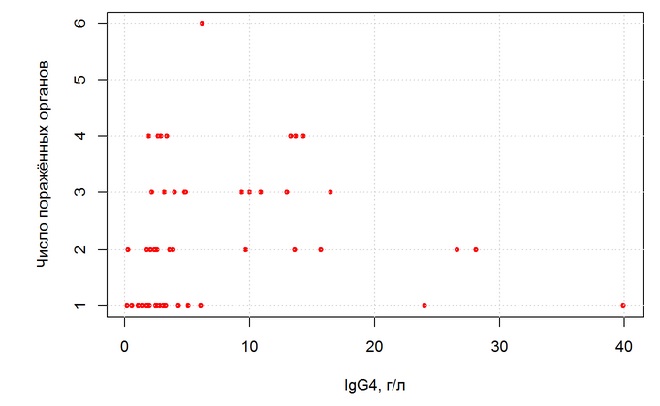
ANA в нашем исследовании определялись у 63,3 % пациентов, более чем у половины из них в титре не выше 1/320. Для 20 пациентов были доступны данные уровня ANA в динамике: у 5 из 20 пациентов (25 %) уровень ANA с течением времени возрастал, причем у четырех из пяти пациентов был хороший ответ на терапию и только у одного пациента заболевание прогрессировало; у 6 из 20 пациентов (30 %) уровень ANA снизился или перестал определяться, пять из шести имели хороший ответ на терапию; у 3 из 20 (15 %) уровень ANA c течением времени менялся то в большую, то в меньшую сторону (вплоть до исчезновения). Таким образом, колебания уровня ANA не отражали клинического улучшения/ухудшения. Обнаружение анти-Ro антител было редкой находкой, только у одной пациентки они определялись в высоком титре при отсутствии офтальмологических и сиалографических признаков БШ. Анти-La антитела не выявлены ни у одного пациента.

Ревматоидный фактор чаще в невысоких титрах определялся у 15,7 % пациентов. Снижение С3 и/или С4 компонентов комплемента выявлено у 18,8 % пациентов, у половины из них были снижены оба компонента. У этих пациентов наблюдалась высокая гипергаммаглобулинемия, но только у одного из них было системное течение IgG4-СЗ. Статистически значимых различий в частоте снижения уровня комплемента у пациентов с различными локализациями IgG4-СЗ (поражением орбит, ЛАП, поражением легких) не отмечено (для С3 *р* = 1; 0,3745; 0,5779 соответственно, для С4 *р* = 1; 0,3499; 1 соответственно, точный критерий Фишера).

Повышение уровня общего IgG наблюдалось у 44 % пациентов, для пациентов с его повышением Ме составила 20,65 г/л [18,7; 35,6].

Уровень IgG4 более 135 мг/дл (1,35 г/л) был повышен у 88 % пациентов, а более 270 мг/дл (2,7 г/л) — у 60 % пациентов. При этом соотношение IgG4/IgG сыворотки в большинстве случаев было высоким (Ме 0,33 [0,13; 0,59]). Медиана IgG4 сыворотки составила 345 мг/дл (3,45 г/л) [2,1; 11,4]. Максимальное повышение IgG4 сыворотки в нашем исследовании наблюдалось у пациентов с генерализованной ЛАП и у нелеченного пациента с погрессирующим IgG4-СЗ.

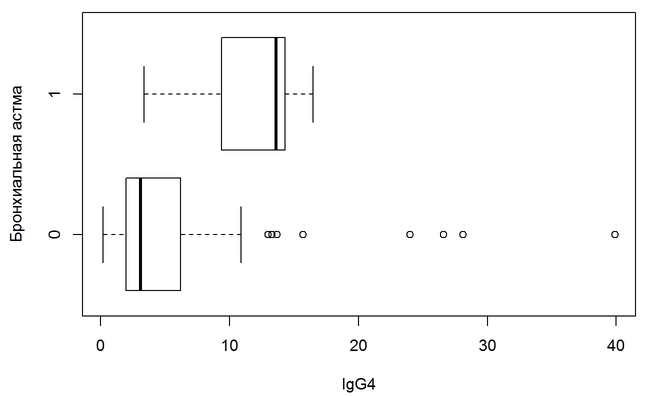
Уровень IgG4 в сыворотке положительно коррелировал с числом пораженных органов (коэффициент корреляции Спирмена 0,39, *р* = 0,0056, критерий Стьюдента) (рис. 18). Интересно отметить, что уровень IgG4 сыворотки менее 135 мг/дл в нашем исследовании встречался только у пациентов с изолированным поражением орбит. Кроме того, у трех из шести пациентов с IgG4 сывороткой менее 135 мг/дл отмечалась неэффективность стартовой терапии.



*Рис. 18.* Корреляция уровня IgG4 сыворотки с числом пораженных органов

при IgG4-СЗ

Уровень IgG4 в сыворотке не коррелировал с уровнем IgE (*р* = 0,7357, критерий Стьюдента для корреляции Спирмена), а среднее значение IgG4 сыворотки статистически значимо не отличалось у пациентов с лихорадкой (*р* = 0,6146, критерий Манна — Уитни), пациентов, получавших ГК-терапию до включения в наше исследование (*р* = 0,7913, критерий Манна — Уитни), и пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями (*р* = 0,8228, критерий Манна — Уитни). Однако получено статистически значимое различие в уровне сывороточного IgG4 между пациентами без БА и пациентами с ней. У пациентов с сочетанной БА уровень IgG4 сыворотки был в среднем на 7,4 г/л выше (*р* = 0,0328, 95 % ДИ 0,5–11,9) (рис. 19).



*Рис. 19*. Уровень IgG4 сыворотки у пациентов с БА (1) и без нее (0)

Уровень IgE сыворотки при первичном обследовании был повышен у 61,1 % пациентов. Частота обнаружения уровня IgE > 100 МЕ/л у пациентов с сопутствующими аллергическими проявлениями в анамнезе и без них, астмой или наличием каких-либо поражений носа и параназальных синусов статистически значимо не отличалась (*р* = 1, 0,326 и 1 соответственно, точный критерий Фишера).

Иммунохимическое исследование белков сыворотки крови и мочи проведено 17 пациентам из 52. У трети пациентов определялось повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов и повышение уровня β2-микроглобулина в сыворотке (среднее значение 4,59 ± 3,21, норма < 2,4 мг/л). Наличие моноклональной секреции было выявлено в 4 из 17 случаев (23,5 %): у двух пациентов выявлена следовая секреция IgGκ, у одного пациента — следовая секреция IgGλ, у одной пациентки (пациентка З. — описана выше) — секреция моноклонального IgMκ 3,2 г/л. Ни в одном случае патоморфологического подтверждения зЛПЗ не получено. Также у одного пациента на фоне прогрессирующего течения IgG4-СЗ отмечено появление секреции олигоклонального IgG.

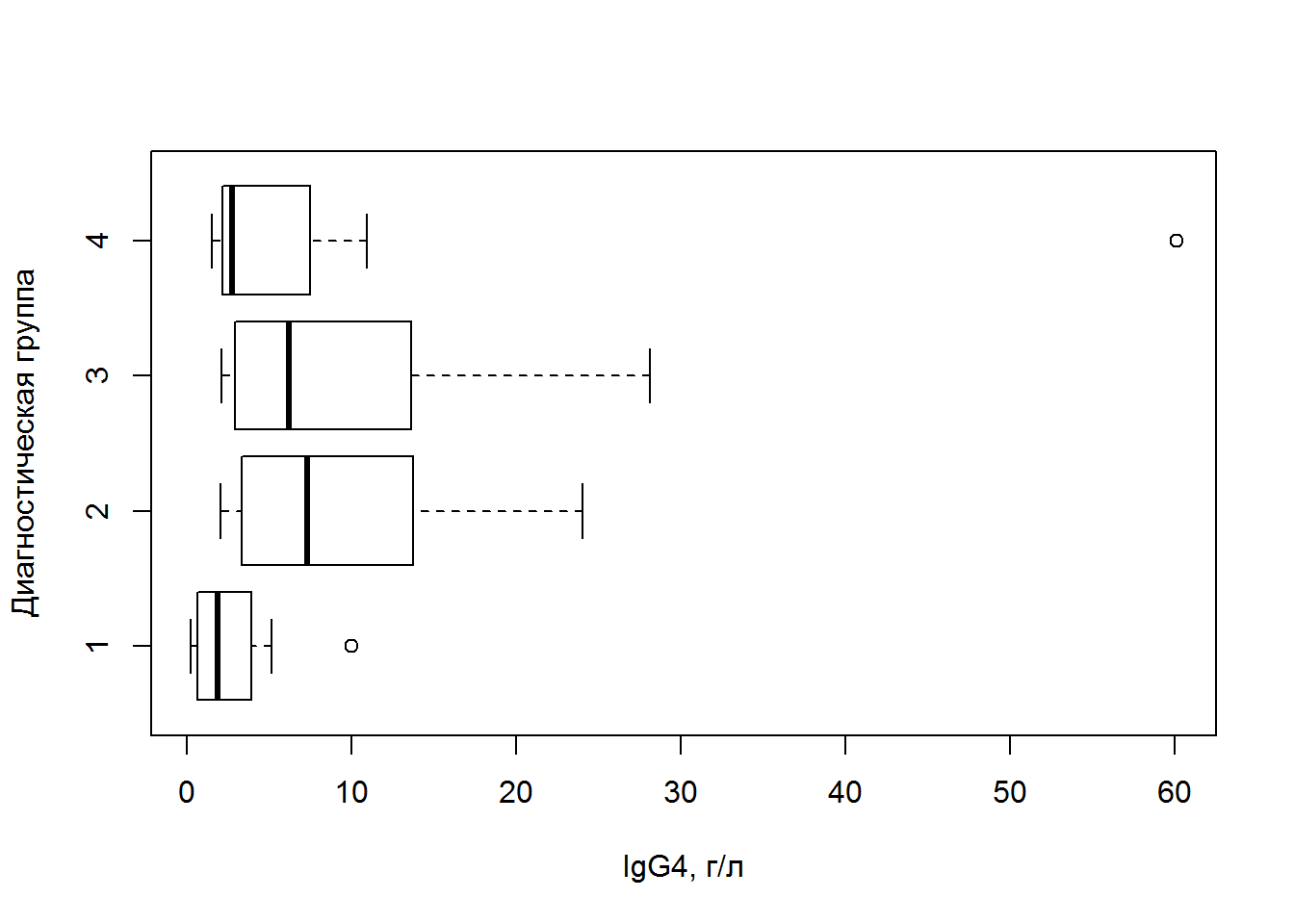
**3.3.2. Сравнение подгрупп пациентов c поражением орбит,**

**слюнных желез и ретроперитонеальным фиброзом**

Для выявления возможных особенностей иммунологических проявлений у пациентов с IgG4-связанным поражением орбит, слюнных желез и РПФ, пациенты, вошедшие в наше исследование, были условно разделены на четыре подгруппы по следующим признакам:

1. Пациенты с изолированным IgG4-связанным поражением орбит (по данным УЗИ и/или МРТ/КТ орбит при отсутствии увеличения больших слюнных желез) (*n* = 14).
2. Пациенты с изолированным поражением больших слюнных желез (есть увеличение хотя бы одной из больших слюнных желез, нет поражения орбит по данным физикального обследования и УЗИ) (*n* = 6).
3. Пациенты с сочетанным поражением слюнных и слезных желез (по данным физикального и/или инструментального исследования) (*n* = 17).
4. Пациенты с РПФ (по данным КТ и/или МРТ органов брюшной полости) (*n* = 9).

Было проведено сравнение выделенных подгрупп по основным иммунологическим показателям.

При сравнении медиан IgG4-сыворотки в подгруппах значения достоверно отличались (*р* = 0,0086, критерий Краскела — Уоллиса), однако при проведении попарных сравнений подгрупп значимое отличие в среднем уровне сывороточного IgG4 получено только между первой и третьей подгруппами (*р* = 0,009, критерий Неменьи) (рис. 20). В первой подгруппе уровень IgG4 сыворотки был в среднем на 3,4 г/л ниже (95 % ДИ для разницы — (1,4, 11,2) г/л).

*Рис. 20.* Различие в среднем уровне IgG4-сыворотки в подгруппах

Средние значения (Ме) других иммунологических показателей (уровня IgE, общего IgG, гамма-глобулинов, СРБ, частоты снижения С3 и С4 компонентов комплемента и частоты выявления ANA) статистически значимо среди пациентов разных подрупп не отличались (*р* = 0,2063, *р* = 0,3665, *р* = 0,9207, *р* = 0,2876 (критерий Краскела — Уоллиса), *р* = 0,9021 и *р* = 0,2694, *р* = 0,1750 (точный критерий Фишера) соответственно)

**3.4. Патоморфологическая характеристика больных**

Среднее число биопсий на одного пациента составило 1,25 (от одного до трех). Патоморфологический диагноз IgG4-СЗ чаще всего устанавливался по биопсии слезной железы (проведено 22 биопсии слезной железы, из них в одном случае по ИГХ не получено соотношения IgG4+ / IgG+ > 40 %) и слюнной железы (проведено 12 биопсий, из них в трех случаях не получено соотношения IgG4+ / IgG+ > 40 %). Все случаи РПФ подтверждались биопсией ретроперитонеального образования (проведено девять биопсий, из них в двух случаях ИГХ не проводилось, в трех случаях не получено соотношения IgG4+ / IgG+ > 40 %). Также исследовано три биопсии ЛУ, два образца опухоли грудной стенки, по одной биопсии псевдотумора орбиты, опухоли средостения, носовой полости и ПЖ — во всех случаях биопсии была информативны.

Наиболее частыми гистологическими находками был фиброз пораженной ткани/органа (49 из 52, 94,2 % пациентов) и лимфоплазмоцитарный инфильтрат различной степени выраженности (49 из 52, 94,2 % пациентов), иногда с примесью гистиоцитов. Признаки флебита выявлены у 7 из 52 пациентов (13,5 %), из них у 5 из 52 (9,6 %) признаки облитерирующего флебита, у четырех пациентов выявлены «признаки васкулита» без уточнения типа пораженных сосудов. Примесь эозинофилов в инфильтрате отмечена у 18 из 52 пациентов (34,6 %), у 37 из 52 пациентов (71,2 %) обнаружено формирование лимфоидных фолликулов. У одной пациентки отмечена значительная примесь нейтрофилов в воспалительном инфильтрате слезной железы, у одной пациентки формирование гранулемоподобных структур (в слезной железе) и у одной пациентки — отдельные многоядерные клетки и формирование эпителиоидноклеточных гранулем (в слезной железе у пациентки с гистологически верифицированным диагнозом MALT-лимфомы слезной железы).

Среди большинства пациентов проведено ИГХ исследование (49 из 52 пациентов, 94,2 %), у 7 из 49 пациентов (14,3 %) соотношение IgG4+ / IgG+ не достигало диагностического порога в 40 %, а у 2 из 49 пациентов точное число IgG4+ клеток в ткани не подсчитывалось. Частота выявления диагностически значимого числа IgG4+ плазматических клеток при ИГХ исследовании не зависела от предшествующей ГК-терапии и времени с момента дебюта заболевания до проведения биопсии (*р* = 0,6527, точный критерий Фишера и *р* = 0,2388, критерий Манна — Уитни соответственно).

В-клеточная клональность в ткани методом ПЦР по реаранжировке генов тяжелых и при необходимости легких цепей иммуноглобулинов определялась у 17 пациентов, у четырех из них (23,5 %) выявлена клональность. Более подробная характеристика этих пациентов представлена в таблице 13.

*Таблица 13*

**Клинико-лабораторная характеристика пациентов с выявленной   
В-клеточной клональностью в ткани пораженного органа (*n* = 4)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Признак | Пациент 1\* | Пациент 2 | Пациент 3 | Пациент 4 |
| В каком органе выявлена клональность | Слезная железа | Слюнная железа | Костный мозг | Слюнная железа |
| По какой цепи Ig выявлена клональность | к-цепь (гены Vκ-Jk) | IgH (гены  V-D-J) | IgH (гены  V-D-J) | IgH (гены  V-D-J) |
| Моноклональная секреция в сыворотке | нет | IgМĸ 3,2 г/л | следовая IgGk | следовая IgGk |
| Гистологическое подтверждение лимфомы | MALT-лимфома | нет | нет | нет |
| Уровень IgG4-сыворотки | 4,8 г/л | 4,9 г/л | 13,7 г/л | 6,2 г/л |
| СРБ | 0,9 мг/л | 2,4 мг/л | 5,5 мг/л | 453 мг/л |
| β2-микроглобулин сыворотки крови (норма < 2,4 г/л) | н/о | 1,0 г/л | н/о | 2,0 г/л |

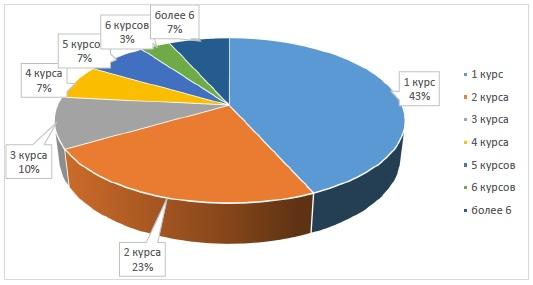
*Примечание.* \* пациентка описана выше; н/о — не определялся; IgH — тяжелая цепь иммуноглобулина.

**3.5. Лечение, рецидивы и исходы IgG4-связанных заболеваний**

На момент первого обследования в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой 25 из 52 пациентов (48,1 %) получали какое-либо предшествующее лечение, однако оно было неэффективно или развился рецидив заболевания.

Клинико-лабораторные данные в динамике были доступны для 45 из 52 пациентов.   
Ме наблюдения пациентов в нашем исследовании составила 25 месяцев [14; 36].

В нашем исследовании из 48 пациентов РТМ получал 31 пациент, 10 (20,8 %) в виде монотерапии в качестве стартового лечения. При проведении первого курса введения семь пациентов из 31 (22,5 %) получили суммарно 1000 мг РТМ (во всех семи случаях проводилась комбинированная терапия с ЦФ), а 24 пациента (77,5 %) — суммарно 2000 мг. Среднее число курсов РТМ составило три курса на одного пациента (от 1 до 15, см. рис. 21). Максимальное число курсов получали пациенты с генерализованной ЛАП и сочетанной MALT-лимфомой слезной железы.



*Рис. 21*. Число курсов РТМ (*n* = 31)

Терапию ЦФ в нашем исследовании получали 39 из 48 пациентов, 22 (45,8 %) в виде монотерапии в качестве стартового лечения. Средняя суммарная доза ЦФ (Ме) составила 6900 мг [6000; 10000].

Комбинированную терапию РТМ и ЦФ в качестве стартовой получали 16 из 48 пациентов (33,3 %).

Глюкокортикоиды одновременно с терапией ЦФ и/или РТМ назначались 42 из 48 пациентам (87,5 %). Из них 34 из 42 пациентов (81 %) принимали ГК в дозе 2,5–5 мг/сут. Шесть пациентов не получали пероральной терапии ГК (в четырех из шести случаев это были пациентки пожилого возраста с высоким риском развития переломов). Четверым пациентам перед началом цитостатической и/или анти-В-клеточной терапии была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном. Пероральная терапия средними и высокими дозами ГК в качестве терапии первой линии не использовалась ни у одного пациента, в одном случае средние дозы ГК были назначены пациенту с рецидивом IgG4-СЗ и развитием мембранозного нефрита (преднизолон 40 мг в сутки), одной пациентке ГК в дозе 0,6 мг/кг (30 мг) были назначены в качестве терапии второй линии при недостаточной эффективности ЦФ и невозможности проведения терапии РТМ.

В целом терапия переносилась хорошо при использовании любой из трех терапевтических схем. Какие-либо нежелательные эффекты терапии развились у 16 из 48 пациентов (33 %) и в большинстве случаев были слабо выражены. Наиболее частыми были снижение уровня нормальных иммуноглобулинов (общего IgG, в некоторых случаях и IgA), тошнота/рвота и инфекционные осложнения (см. табл. 14). У одной пациентки на монотерапии РТМ развились сразу три нежелательные реакции: тяжелый приступ бронхообструкции на первое введение РТМ, снижение уровня общего IgG сыворотки до 5,3 г/л и снижение IgA сыворотки до 0,7 г/л с развитием на этом фоне внебольничной двусторонней пневмонии средней степени тяжести — все были купированы в амбулаторных условиях и не потребовали госпитализации. У 2 из 48 пациентов (4,2 %) нежелательные эффекты стали причиной отмены/смены препарата, в обоих случаях ЦФ: у пациента с геморрагическим циститом и пациентки с наджелудочковой экстрасистолией и усилением признаков сердечной недостаточности, расцененных как возможное кардиотоксическое действие.

*Таблица 14*

**Зарегистрированные нежелательные эффекты терапии IgG4-СЗ (*n* = 48)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Нежелательные эффекты | Всего случаев | Циклофосфан | РТМ | Циклофосфан + РТМ |
| ↓ общего IgG сыворотки | 6 | 1 | 1 | 4 |
| Тошнота/рвота | 3/1 | 3 | 0 | 1 |
| Инфекционные осложнения | 3 | 1 | 2 | – |
| Кардиотоксичность | 1 | 1 | – | – |
| Геморрагический цистит | 1 | – | – | 1 |
| Остеопороз с развитием переломов | 1 | – | – | 1 |
| Токсический гепатит | 2 | – | 1 | 1 |
| ↓ уровня лейкоцитов и тромбоцитов | 1 | 1 | – | – |
| Аллергические реакции | 1 | – | 1 | – |
| Всего | 20 | 7 | 5 | 8 |

В целом на фоне лечения полная ремиссия или существенное улучшение состояния пациентов (уменьшение/исчезновение увеличения органов, исчезновение жалоб, уменьшение/исчезновение очага IgG4-СЗ по данным лучевых методов исследования) достигнуто у 35 из 48 пролеченных пациентов (72,9 %), из них терапия была полностью отменена у 10 из 48 пациентов (20,9 %), пять пациентов (10,4 %) продолжают прием только 2,5–5 мг преднизолона в сутки. Схема лечения была изменена у 8 из 48 пациентов (14,6 %): у пяти в связи с недостаточной эффективностью стартовой терапии, у двоих в связи с нежелательными эффектами и у одного пациента в связи с рецидивом заболевания на фоне монотерапии ЦФ.

Четверо пациентов в нашем исследовании отказались от медикаментозного лечения в момент постановки диагноза: одна пациентка с АИП 1-го типа, один пациент с заболеванием орбит, два пациента с ССА ПЧЖ. Пациенты наблюдались в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой 36, 32, 26 и 0 месяцев соответственно. За время наблюдения пациентов их состояние оставалось стабильным.

Терапия была полностью неэффективна у 3 из 48 пациентов (6 %) (ССА ПЧЖ — один, IgG4-связанное заболевание орбиты — два), во всех случаях пациенты получали монотерапию ЦФ, и в одном из 48 (2 %) случае имелось незначительное улучшение (пациент с ССА ПЧЖ на монотерапии РТМ). Две пациентки с поражением орбиты от дальнейшей терапии отказались: одной было проведено хирургическое удаление псевдотумора орбиты, другая пациентка не получала никакого лечения и заболевание прогрессировало с развитием массивного увеличения органов орбиты, параорбитальных тканей и развитием выраженного экзофтальма со смещением глазного яблока (рис. 22). У одного пациента с ССА от дальнейшей терапии было решено воздержаться, учитывая изолированность поражения и пожилой возраст пациента, еще одному пациенту со ССА ПЧЖ с незначительным эффектом терапии РТМ (через 9 месяцев от начала) был добавлен ЦФ в дозе 200 мг в неделю в/м.



*Рис. 22.* Внешний вид пациентки с прогрессирующим IgG4-связанным

поражением орбиты

В 6 из 48 случаев (12,5 %) начальная терапия была не полностью эффективна (монотерапия ЦФ — четыре, монотерапия РТМ — один, комбинированная терапия — один). У пациентов сохранялись жалобы и увеличение пораженных органов при физикальном обследовании. Более подробная характеристика этих случаев представлена в таблице 15. Четверо из этих пациентов (пациенты 1–4) контрольные обследования в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой не проходили и повторно обратились за медицинской помощью только при значительном ухудшении состояния из-за прогрессии заболевания, с этим связана поздняя смена схемы терапии.

*Таблица 15*

**Клинико-лабораторная характеристика пациентов**

**с неполным клиническим эффектом стартовой терапии**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Характеристика | Пациенты | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Локализация IgG4-СЗ | Са/Да, ЛАП | Са/Да | орбита | орбита | орбита | Са/Да |
| Стартовая терапия | ЦФ | ЦФ | ЦФ | ЦФ | ЦФ + РТМ | РТМ |
| Суммарная доза, мг | 5000 | около 2000–5000 | около 10000 | 6800 | 6000 | 1 курс Σ1500 мг |
| Изменения в терапии | смена на РТМ | добавление РТМ | добавление РТМ | ГК *per os* 0,6 мг/кг в сутки | ЦФ по интенсивной схеме | без лечения |
| Период между стартовой терапией и сменой схемы лечения, месяцы | 30 | 29 | 16 | 12 | 6 | – |
| Результат изменения терапии | полный клинический ответ | нет данных | без положительной динамики | нет данных | нет данных | стабильное состояние |
| Примечания | – | сам прекратил прием ЦФ | – | – | нарушение режима введения ЦФ | отмена РТМ из-за нежелательных реакций |

*Примечание.* Са/Да — сиалоаденит/дакриоаденит.

Динамика клинического состояния пациентов и изменения размеров пораженных органов по данным лучевых методов исследования через 3, 6 и 12 месяцев от начала терапии представлена в таблице 16. К сожалению, не все пациенты вовремя проходили контрольные осмотры, результаты обследования через 3 месяца от начала терапии доступны для 24 пациентов, результаты обследования через 6 месяцев от начала терапии — для 20 пациентов, причем девять из них не проходили обследование в точке 3 месяца, через 12 месяцев — для 15 пациентов, из них четверо не обследовались в более ранние сроки.

*Таблица 16*

**Клинический и рентгенологический эффект различных схем терапии IgG4-СЗ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время с момента начала тепии | РТМ (монотерапия) | ЦФ (монотерапия) | ЦФ + РТМ |
| 3 месяца (*n* = 24):  *клинические данные:*  - частичное улучшение  - полный клинический эффект  - без изменений  - отрицательная динамика  *данные лучевых методов исследования:*  - частичное улучшение  - отсутствие динамики  - полное исчезновение очага IgG4-СЗ  - отрицательная динамика | *n* = 7  1 (14,3 % )  6 (85,7 %)  0  0  *n* = 7  2 (28,6 %)  1 (14,3 %)  4 (57,1 %)  0 | *n* = 10  1 (10 %)  6 (60 %)  3 (30 %)  0  *n* = 8  3 (37,5 %)  5 (62,5 %)  0  0 | *n* = 7  2 (28,6 %)  4 (57,1 %)  0  1 (14,3 %)  *n* = 4  2 (50 %)  1 (25 %)  0  1 (25 %) |
| 6 месяцев (*n* = 20):  *клинические данные:*  - частичное улучшение  - полный клинический эффект  - без улучшения (относительно начала терапии)  - отрицательная динамика  *Данные лучевых методов исследования:*  - частичное улучшение  - полное исчезновение очага IgG4-СЗ  - отсутствие положительной динамики  - отрицательная динамика | *n* = 6  0  5 (83,3 %)  1 (12,7 %)  0  *n* = 6  1 (16,7 %)  4 (66,6 %)  1 (16,7 %)  0 | *n* = 7  2 (28,6 %)  3 (43 %)  1 (14,3 %)  1 (14,3 %)  *n* = 7  2 (28,6 %)  1 (14,3 %) \  4 (57,1 %)  0 | *n* = 7  3 (43 %)  4 (57 %)  0  0  *n* = 7  4 (57,1 %)  3 (42,9 %)  0  0 |
| 12 месяцев (*n* = 19):  *клинические данные:*  - частичное улучшение  - полный клинический эффект  - без улучшения (относительно начала терапии)  - отрицательная динамика  *данные лучевых методов исследования:*  - частичное улучшение  - полное исчезновение очага IgG4-СЗ  - отсутствие положительной динамики  - отрицательная динамика | *n* = 7  1 (14,3 %)  6 (85,7 %)  0  0  *n* = 7  2 (28,5 %)  5 (71,5 %)  0  0 | *n* = 6  2 (33,3 %)  3 (50 %)  1 (16,7 %)  0  *n* = 6  0  2 (33,3 %)  3 (50 %)  1 (16,7 %) | *n* = 6  1 (16,7 %)  4 (66,6 %)  0  1 (16,7 %)  *n* = 5  2 (40 %)  2 (40 %)  0  1 (20 %) |

*Примечание.* \* все различия статистически незначимы (*р* > 0,05).

Из 24 пациентов, обследованных через 3 месяца от начала терапии, четверо (16,7 %) отметили неполное клиническое улучшение, 16 (66,7 %) отметили полную нормализацию размера пораженных органов (слюнных и/или слезных желез, лимфатических узлов) и исчезновение жалоб, у трех пациентов (12,5 %) не отмечалось существенных положительных изменений в состоянии (два пациента с поражением орбиты, один пациент с ССА ПЧЖ), а у одной пациентки (4,2 %) c сиалоаденитом/дакриоаденитом и высокой воспалительной активностью в дебюте после кратковременного улучшения возник рецидив заболевания. Несмотря на хорошую клиническую эффективность терапии, полное исчезновение очага IgG4-СЗ по данным лучевых методов исследования отмечено только у 4 из 24 (16,7 %) пациентов (табл. 16). Циклофосфамид отменили двум пациентам: у одного в связи с развитием нежелательного эффекта (заменен на метотрексат), у одного в связи с полным ответом на терапию (продолжена поддерживающая терапия РТМ).

Через 6 месяцев полная клиническая ремиссия наблюдалась у 12 из 20 обследованных пациентов (60 %), а частичная еще у 5 из 20 пациентов (25 %). Полное исчезновение очага заболевания по данным визуализационных методов отмечено у 8 из 20 пациентов (40 %). У одного пациента из 20 с РПФ (5 %) отмечено возобновление болей в животе и спине на фоне отсутствия динамики по данным КТ органов брюшной полости, что было расценено как рецидив заболевания и к терапии был подключен РТМ.

Через 12 месяцев клиническая ремиссия наблюдалась у 13 из 19 обследованных пациентов (68 %), а по данным визуализационных методов — у 9 из 19 пациентов (47,4 %).

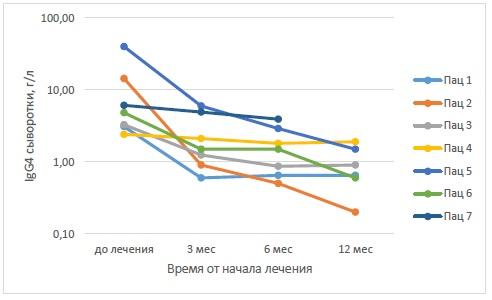
В большинстве случаев на фоне терапии пациенты отмечали быстрое клиническое улучшение в виде исчезновения параорбитального отека, нормализации контуров лица за счет уменьшения слюнных и слезных желез до нормальных анатомических границ, исчезновение болей в животе, улучшения носового дыхания и нормализации запахов, однако по данным визуализационных методов (в большинстве случаев по данным УЗИ орбит) длительное время определялось увеличение пораженных органов, при этом в некоторых случаях наблюдалось выраженное расхождение между симптоматическим и рентгенологическим улучшением. Также обращала на себя внимание следующая особенность: по данным УЗИ орбит в динамике на фоне уменьшения размеров слезных желез наблюдался рост толщины экстраокулярных мышц. Чем можно объяснить этот феномен — не вполне ясно.

Наблюдалась следующая тенденция: улучшение симптомов на фоне терапии было практически у всех пациентов, но пациенты, которые быстро отвечали на терапию (в среднем в течение первых 2–4 недель) клиническим улучшением, затем в течение месяцев оставались в клинической ремиссии, в некоторых случаях даже при отсутствии дальнейшей терапии, а пациенты, у которых симптоматическое улучшение развивалось постепенно, так и не достигали полной клинической и рентгенологической ремиссии.

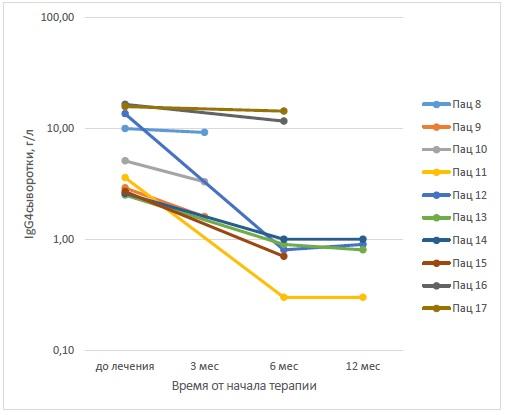
Среди пяти пациентов со стентами мочеточников стенты были удалены у трех на фоне терапии (два на ЦФ, одна пациентка на РТМ) через 12–14 месяцев от начала лечения. У одного пациента была проведена пластика мочеточника еще до начала медикаментозной терапии, в одном случае стент удален через 12 месяцев в связи с отсутствием улучшения функции почки на фоне терапии.

Клиническое и рентгенологическое улучшение сопровождались снижением уровня IgG4 в сыворотке.

Два и более значения IgG4 сыворотки в динамике были доступны для 23 пациентов. У 22 из 23 при первичном обследовании IgG4 сыворотки был повышен более 1,35 г/л. Через 3 месяца терапии уровень IgG4 сыворотки нормализовался у 3 из 10 обследованных пациентов (30 %), через 6 месяцев у 8 из 14 обследованных пациентов (57 %), а через 12 месяцев у 11 из 15 обследованных пациентов (73 %). Динамика уровня IgG4 сыворотки на фоне терапии у пациентов, которым контроль данного показателя проводился два-три раза в течение первых 12 месяцев с момента начала медикаментозной терапии, представлена на рис. 23. Пациенты 1, 4, 9, 10, 13, и 14 находились на монотерапии ЦФ, пациенты 2, 3, 12, 15, 17 на монотерапии РТМ, пациенты 6, 7, 8, 11 и 16 получали комбинированную терапию. У всех пациентов вне зависимости от клинического ответа на терапию наблюдалась четкая тенденция к снижению уровня IgG4 в сыворотке, однако у пациентов с отсутствием терапевтического ответа или неполным клиническим эффектом терапии прослеживалась тенденция к меньшему снижению IgG4 сыворотки (пациенты 4, 7, 8, 16, 17). Также интересно отметить, что пациенты с нормальным уровнем IgG4 в сыворотке имели тенденцию к устойчивости к терапии.



*а*

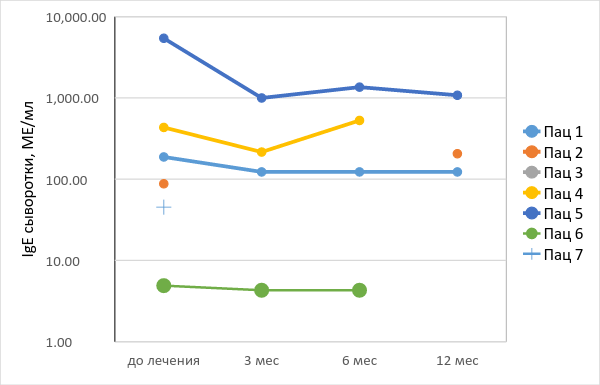


*б*

*Рис. 23.* Динамика IgG4 сыворотки у пациентов с IgG4-СЗ на фоне терапии:

*а* — пациенты 1–7; *б* — пациенты 8–17

Данные в динамике об уровне IgE в сыворотке крови пациентов в нашем исследовании, к сожалению, практически отсутствовали. Создается впечатление, что в среднем терапия мало влияет на уровень IgE в сыворотке за исключением случаев, когда имелось его крайне высокое увеличение в начале лечения. При первичном обследовании у 11 из 18 обследованных пациентов (61 %) имелось повышение IgE сыворотки, через 3 месяца терапии — у четырех из шести обследованных пациентов (67 %), через 6 месяцев терапии — у четырех из шести обследованных пациентов (67 %), через 12 месяцев — у трех из пяти обследованных пациентов (60 %). Эти цифры могут не отражать истинной динамики IgE сыворотки на фоне терапии как в связи с малым числом оцененных случаев, так и в связи с тем, что повторный контроль чаще проводился при выявлении повышения IgE при первичном обследовании. На рисунке 24 представлена динамика уровня IgE сыворотки у тех же пациентов, что и на рисунке 23 а.



*Рис. 24.* Динамика уровня IgE сыворотки у пациентов с IgG4-СЗ на фоне терапии

У 7 из 52 пациентов (13,5 %) за время наблюдения в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой возникли рецидивы IgG4-СЗ. Подробная характеристика этих случаев представлена в таблице 17. Среднее время до первого рецидива составило 11 ± 7 месяцев (от 3 до 24 месяцев).

Один пациент, который наблюдался в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой дольше всех (122 месяца), умер от прогрессирующего рака желудка, возникшего спустя 4,5 года от момента постановки диагноза IgG4-CЗ.

Трое из семи пациентов (43 %), у которых развился рецидив, были на монотерапии ЦФ, трое из семи (43 %) на комбинированной терапии, один пациент из семи (14 %) на терапии небольшой дозой ГК (при первичном обследовании диагноз IgG4-СЗ не был установлен). У двух из семи пациентов рецидив заболевания развился через несколько месяцев после самостоятельной отмены поддерживающей терапии. Практически у всех пациентов рецидив заболевания наблюдался в том же органе, что и в дебюте.

У большинства пациентов с рецидивом заболевания уровень IgG4 сыворотки не был четко прослежен. У двух из семи пациентов уровень IgG4 после нормализации на фоне стартовой терапии при развитии рецидива не повышался, у одной пациентки из семи с неполным клиническим эффектом уровень IgG4 до нормальных значений за весь период наблюдения не опускался.

*Таблица 17*

**Характеристика пациентов, у которых развился рецидив на фоне терапии**

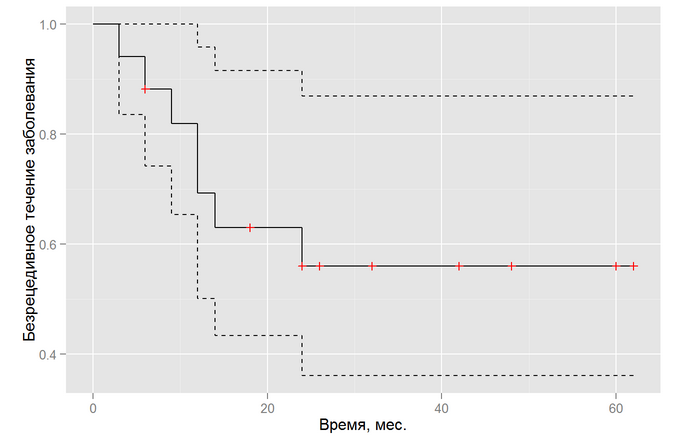
|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Характеристика | Пациент | | | | | | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Локализация IgG4-СЗ на момент постановки диагноза | орбита | Са/Да | орбита | Са, орбита | РПФ | ТР | Са/Да |
| Время до рецидива/обострения от начала терапии, месяцы | 24 | 14 | 12 | 6 | 9 | 12 | 3 |
| Локализация рецидива IgG4-СЗ | та же | та же | та же | почки | та же | та же | та же |
| Начальная терапия IgG4-СЗ в НИИР | ГК 8 мг в сутки | ЦФ + РТМ | ЦФ | ЦФ | ЦФ | ЦФ + РТМ | ЦФ + РТМ |
| Доза ГК *per os* (по преднизолону), мг в сутки / длительность приема ГК месяцы | 10/24 | 2,5–5 / 10 | 5 | 10 | 5 | 5 | 30 → 5 мг |
| Суммарная доза ЦФ на момент рецидива, мг | – | 6000 | 9400 | около 6000 | около 9000 | около 4000 | 2000 мг |
| Число курсов РТМ на момент рецидива (Σ доза) | – | 2  (3000 мг) | – | – | – | 2  (2500 мг) | 1  (1000 мг) |

*Окончание таблицы 17*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Терапия, на которой произошел рецидив | пГК | на отмене терапии | пЦФ + пГК | на отмене терапии | пЦФ + пГК | пГК | пЦФ + пГК |
| Лечение рецидива | ЦФ | иЦФ + РТМ | РТМ | ЦФ + ГК *per os* | ЦФ + РТМ | пРТМ | ЦФ |
| Результат терапии (рецидива) клинический / рентгенологический | + +/– | + / \* | + +/+ + | + + / + | + / + | + + / + | + / + |
| Число рецидивов за время наблюдения в НИИР | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 |

*Примечание.* Са/Да — сиалоаденит/дакриоаденит; Са — сиалоаденит/ иЦФ — интенсивная схема введения ЦФ (по 1000 мг в/в каждые 14 дней); пЦФ — поддерживающая терапия ЦФ; пРТМ — поддерживающая терапия ритуксимабом; + + — выраженное клиническое улучшение / полное рентгенологическое разрешение очага IgG4-СЗ; + — частичное клиническое улучшение / уменьшение размера очага IgG4-СЗ; \* — исследование не проводилось: НИИР — ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

Кривая безрецидивного течения заболевания в нашей группе больных представлена на рисунке 25.



*Рис. 25.* Кривая Каплана — Маейра безрецидивного течения заболевания   
(пунктирными линиями указаны доверительные границы)

Статистически значимых различий по уровню IgG4 сыворотки, уровню СРБ, числу пораженных органов, возрасту дебюта и времени до постановки диагноза IgG4-СЗ у пациентов с рецидивом и без него не выявлено (*р* = 0,5622, 0,1301, 0,7248, 0,6596, 0,1430, критерий Манна — Уитни). По частоте повышения СОЭ различий также не получено (*р* = 01544, точный критерий Фишера), однако у пациентов, у которых случился рецидив, уровень СОЭ был выше в среднем на 19 мм/ч (*р* = 0,0257, критерий Манна — Уитни, 95 % ДИ для разницы (1; 41)). Длительность периода наблюдения пациентов с рецидивом и без значимо не отличался (*р* = 1, критерий Манна — Уитни).

**3.6. Алгоритм диагностики IgG4-связанных заболеваний**

Большинство пациентов c IgG4-СЗ к моменту обращения к ревматологу имеют уже достаточно длительный анамнез заболевания и несколько различных диагнозов, по поводу которых проводилось лечение, часто малоэффективное. К ревматологу пациенты часто попадают в связи с приобретением заболеванием системного течения или с поражением орбит и/или слюнных желез для проведения дифференциальной диагностики с БШ. Дополнительное выявление иммунологических нарушений также является частой причиной направления пациентов к ревматологу. На основании проведенной работы мы разработали алгоритм комплексной диагностики IgG4-СЗ (см. приложение 1).

Выявление диффузного увеличения или узлового образования в каком-либо органе/органах в сочетании в гипергаммаглобулинемией, эозинофилией, повышением уровня IgE и общего IgG всегда должно рождать подозрение на IgG4-СЗ.

Всем пациентам с подозрением на IgG4-СЗ проводится иммунологический анализ крови с определением уровня IgG4 и других иммуноглобулинов сыворотки, определением ANA, РФ, СРБ. При необходимости для проведения дифференциального диагноза с другими ревматическими заболеваниями исследуется уровень анти-Ro/анти- La антител, антител к ds-ДНК, ANCA и др. Полный объем необходимых лабораторных исследований определяется лечащим врачом/консультатом в каждом конкретном случае в зависимости от особенностей клинической картины заболевания.

Визуализационные методы играют важную роль в постановке диагноза IgG4-СЗ. Выявление определенных особенностей рентгенологической картины (например, типичная картина при УЗИ слюнных желез в диагностике ССА ПЧЖ, выявление «сосикообразного» увеличения ПЖ и симптома «ободка» при КТ/МРТ в диагностике АИП 1-го типа и др.) уже на этапе неинвазивной диагностики позволяет заподозрить диагноз IgG4-СЗ, а также выбрать оптимальное место для проведения биопсии.

Центральную роль в диагностике IgG4-CЗ и проведения дифференциальной диагностики с другими заболеваниями принадлежит патоморфологическому исследованию, поэтому биопсия пораженного органа является неотъемлемой частью диагностического процесса и должна, по нашему мнению, проводиться по возможности во всех случаях. При этом, учитывая неспецифический характер инфильтрации IgG4+ клетками, обнаружение классических гистологических черт IgG4-СЗ имеет ключевое значение, кроме того, на стадии гистологического исследования проводится дифференциальный диагноз с опухолевыми поражениями, гранулематозными заболеваниями, зможно заподозрить гематологическое заболевание (например, гистиоцитоз или лимфому). При проведении патоморфологического исследования, учитывая наличие хронической лимфоидной инфильтрации и имеющиеся на сегодняшний день данные об ассоциации IgG4-СЗ c зЛПЗ, во всех случаях рекомендуется определять В-клеточную клональность воспалительного инфильтрата в ткани в ходе ИГХ исследования и молекулярного исследования (методом ПЦР). Пациенты, у которых выявляются молекулярные признаки В-клеточной клональности в ткани, но нет гистологического подтверждения лимфомы, безусловно, находятся в группе риска развития зЛПЗ и требуют более тщательного наблюдения.

На основании комбинации клинических, иммунологических и патоморфологических признаков формулируется соответствующий диагноз: достоверное, вероятное или предполагаемое IgG4-СЗ (согласно универсальным критериям диагностики IgG4-СЗ H. Umehara [258]) или устанавливается диагноз другого заболевания.

Мы считаем, что пробное лечение является хорошим диагностическим инструментом в диагностически трудных случаях, когда не удается поставить диагноз IgG4-СЗ по критериям U. Umehara, но имеются типичные проявления IgG4-СЗ (по локализации, по клиническому течению, по рентгенологическим характеристикам) и по данным биопсии пораженного органа выявлены классические гистологические признаки IgG4-СЗ и исключены другие заболевания (в первую очередь онкологические). В нашем исследовании мы подтвердили, что IgG4-СЗ высокочувствительно к терапии РТМ и ЦФ и выраженное клиническое улучшение наступает уже в течение первых 2–3 недель с момента начала терапии. Если лечение не приводит к быстрому улучшению состояния пациента, то всегда следует повторно оценить всю имеющуюся медицинскую информацию по данному клиническому случаю с пересмотром патоморфологического исследования и при необходимости проведении дополнительных исследований, в том числе повторной биопсии. Следует подчеркнуть, что пробную терапию должен проводить только специалист, имеющий опыт работы с пациентами с IgG4-СЗ.

**3.7. Клинико-лабораторная характеристика группы пациентов,**

**не вошедших в основную группу исследования**

Пациентов, у которых с высокой степенью вероятности было IgG4-СЗ, но они не были включены в основную группу, так как диагноз не удалось подтвердить по универсальным критериям H. Umehara [258], было пятеро. Одна пациентка имела изолированный РПФ с двусторонним гидронефрозом, один пациент был с изолированным поражением ПЧЖ, одна пациентка с дакриоаденитом/сиалоаденитом. Двое пациенток, выявленных при поиске по картотеке историй болезни, имели системные проявления мультифокального фибросклероза, в том числе поражение ПЖ. Все пациенты не удовлетворяли существующим универсальным критериям диагностики IgG4-СЗ [258] в связи с отсутствием как серологического, так и патоморфологического признака, а двоим пациенткам с поражением ПЖ невозможно было верифицировать диагноз АИП 1-го типа по современным диагностическим критериям в связи с отсутствием серологического обследования и отсутствием данных ЭРХПГ. Основные клинико-лабораторные данные по этим пациентам приведены в таблице 18.

*Таблица 18*

**Клинико-лабораторная характеристика пациентов, не вошедших в основное исследование**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Характеристика | Пациент Ч. | Пациент К. | Пациент Р. | Пациент С. | Пациент Ю. |
| Возраст на момент обследования, лет | 32 | 34 | 57 | 62 | 68 |
| Локализация поражений | РПФ, гидронефроз,  ЛАП | орбиты ПЧЖ | ПЧЖ | ПЖ, печень, слезная железа, слюнные железы, легкие, ЛАП | ПЖ, слезные железы, ПНЧ слюнные железы, толстый кишечник (?) |
| Гамма-глобулины | 23,8 % | 17,48 % | 17,3 % | 25,8 % | 34,5 % |
| IgG сыворотки | н/о | 183 МЕ/мл (норма до 235) | н/о | 20 г/л (норма до 12) | 22 г/л (норма до 12) |
| IgG4 сыворотки при первом обращении, мг/дл | 109 | 81 | н/о | н/о | н/о |
| Соотношение IgG4+ / IgG+ в ткани | 10–15 % | 10 % | 20 % | н/о | 10 % |
| ЦФ Σ доза на курс лечения, мг | 7600 | 11200 мг | около 4000 | 0 | – |

*Окончание таблицы 18*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ЦФ, длительность терапии | 6 месяцев | 12,5 месяцев | 2 месяца | 0 | – |
| Другая терапия | нет | нет | нет | купренил 250–500 мг в сутки (с 2002 по 2005 гг.) | купренил |
| ГК, мг в сутки | 5 | 5 | 0 | 5 (с 2003 г.) | 5 |
| ГК, длительность приема | с 2010 г. по настоящее время |  | 0 | 2 года | неизвестна |
| Клиническая эффективность | полная | полная | полная | уменьшение слюнных и слезных желез | нормализация размеров слезных желез |
| Эффект терапии по данным рентгенологических методов | < на 50 % за 12 месяцев и на 100 % за 4 года | через 6 месяцев умеренное увеличение слезных желез и мышц | полный | по КТ нормализация размеров и структуры ПЖ, узлы в печени | атрофия ПЖ |

Следует отметить, что у пациентки Ч. через 2 года после завершения терапии ЦФ, несмотря на полное исчезновение забрюшинного псевдотумора по данным КТ, начало определяться повышение IgG4 в сыворотке до 240 мг/дл.

Пациентке К. исследование IgG4 в сыворотке и в ткани слюнной железы определялось на фоне ГК терапии (10 мг в сутки преднизолона в течение 1 месяца), что, вероятно, может быть причиной отрицательного результата. Пациентка быстро ответила на терапию ЦФ и низкими дозами ГК.

У пациента Р. увеличение ПЧЖ в дебюте сопровождалось фебрильной лихорадкой и существенным повышением СРБ и СОЭ (до 116 мг/л и 52 мм/ч соответственно), что не очень характерно для IgG4-связанного ССА, однако, инфекционный характер сиалоаденита доказан не был. Слюннокаменная болезнь была также исключена. Кроме того, у пациента определялся низкий титр ANA 1/160, а в ткани слюнной железы наравне с выраженным фиброзом выявлялся плотный инфильтрат с большим числом зрелых плазмоцитов и примесью эозинофилов — гистологические признаки, высоко характерные для IgG4-CЗ. При этом число IgG4+ клеток было низким — 20 %. Терапия ЦФ привела к быстрой нормализации размеров желез и снижению острофазовых показателей.

Пациентка С. имела классический дебют с обструктивной желтухи с последующим присоединением дакриоаденита и сиалоаденита, интерстициальных поражений легких, рецидивов желтухи. Пациентке был поставлен диагноз неоперабельного рака ПЖ, гистологической верификации не проводилось. При обследовании в ревматологическом стационаре через несколько лет после этого в анализах крови выявлялась гипергаммаглобулинемия, повышение IgG, небольшое повышение РФ и анти-ДНК. По данным УЗИ органов брюшной полости выявлялся гипоэхогенный узел в ПЖ, увеличение слюнных и слезных желез. На фоне терапии купренилом 250–500 мг в сутки и метипредом 4 мг в сутки наблюдался хороший клинический ответ в виде нормализации размеров слюнных и слезных желез, по данным КТ органов брюшной полости в ПЖ не определялось дополнительных образований, однако в печени выявлено множество гипоинтенсивных узлов. Гастроэнтерологами состояние было расценено как первичный билиарный цирроз, ЭРХПГ не проводилась, иммуносупрессивная терапия отменена. Пациентка погибла от прогрессирующей печеночной недостаточности.

У пациентки Ю. также наблюдался дебют с обтурационной желтухи (2002 г.), которая рецидивировала, через небольшой промежуток времени появились плотные образования в области век и подчелюстных областях. Был поставлен диагноз неоперабельного рака головки ПЖ (биопсия не проводилась), однако через 2 года образование в головке уже не визуализировалось. В ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой пациентка обследовалась в 2004 г. При КТ и УЗИ орбит выявлено увеличение слезных желез с прорастанием в мягкие ткани век, признаки синусита, при биопсии образования в области век — диффузно-очаговый лимфоплазмоцитарный инфильтрат с формированием псевдофолликулов, примесь эозинофилов. В легких при КТ выявлены множественные мелкие очаги от 0,9 см до 2,9×1,9 см, характер которых не уточнялся. В иммунологическом анализе крови гипергаммаглобулинемия, повышение общего IgG (табл. 18). При КТ органов брюшной полости выявлена атрофия и уплотнение ПЖ. Тогда диагноз верифицирован не был. В 2015 г. по блокам от 2004 г. проведено ИГХ исследование, несмотря на типичную клиническую презентацию и высокую иммунологическую активность, в ткани слюнной железы соотношение IgG4+ / IgG составило всего около 10 %. Таким образом, диагноз IgG4-СЗ подтвердить не удалось.

**ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ**

IgG4-связанное заболевание является редким, патогенетически малопонятным и по-прежнему недостаточно известным широкому кругу медицинских специалистов заболеванием. В русскоязычной литературе описания пациентов с IgG4-СЗ единичны, крупные обзоры современной литературы по этой проблеме также отсутствуют.

В настоящий момент в мире идет активное исследование IgG4-СЗ, предпринимаются попытки понять ключевые иммунологические механизмы формирования фибровоспалительных очагов в столь различных органах, понять истинную роль самого IgG4 в этом процессе. В то же время, особенно в европейских странах, активно идет накопление чисто клинических данных об особенностях течения заболевания и возможных подходах к его диагностике и лечению. За последние три года появилось несколько работ, описывающих когорты пациентов с IgG4-СЗ в различных странах мира (см. приложение 2). В этом смысле наше исследование представляется весьма актуальным и своевременным. В нем впервые в России подробно описана клинико-лабораторная характеристика и результаты лечения относительно большой российской когорты пациентов.

Отличительной особенностью нашего исследования от более ранних российских описаний является то, что в него были включены пациенты с диагнозом IgG4-СЗ, установленным на основании международных критериев диагностики. Это позволило более полноценно сравнить наши результаты с результатами зарубежных исследователей и оценить особенности российской когорты пациентов.

В нашем исследовании диагноз достоверного (definite) IgG4-СЗ имели 63,5 % пациентов, предполагаемого (probable) IgG4-CЗ — 17,3 % пациентов, вероятного (possible) IgG4-СЗ — 19,2 % пациентов. В некоторых зарубежных исследованиях повышение IgG4 сыворотки являлось обязательным критерием включения [32], в других включались только пациенты с достоверным диагнозом по критериям H. Umehara [140], однако такой подход нам представляется неверным. Известно, что до 40 % пациентов с гистологически верифицированным IgG4-СЗ могут иметь нормальный уровень IgG4 в сыворотке [26, 84, 273], и в этом случае большáя часть пациентов просто выпадает и из исследования, и из поля зрения врачей-специалистов. Однако не следует переоценивать и значимость обнаружения IgG4+ клеток в ткани, так как оно является неспецифическим признаком и может встречаться при других заболеваниях, кроме того, описаны случаи аутоиммунного склерозирующего лимфоплазмоцитарного панкреатита, классического представителя группы IgG4-СЗ, без инфильтрации IgG4+ плазмоцитами в тканях [84, 235]. Учитывая вышесказанное, в наше исследование были включены и пациенты с предполагаемым IgG4-СЗ (т. е. имеющие нормальное содержание IgG4 в сыворотке), и пациенты с вероятным IgG4-СЗ (т. е. не имеющие ИГХ подтверждения диагноза). Даже при таком подходе не всем пациентам, клинически имевшим типичные проявления IgG4-СЗ и хороший ответ на терапию цитостатиками и ГК, удалось установить диагноз IgG4-CЗ по универсальным диагностическим критериям H. Umehara с соавторами [258]. Это лишний раз свидетельствует о несовершенстве существующих критериев и необходимости разработки органоспецифических критериев диагностики IgG4-СЗ. В предложенном нами диагностическом алгоритме, основанном на международных критериях диагностики IgG4-СЗ, мы особенно подчеркнули необходимость тщательной оценки наличия типичных гистологических признаков IgG4-СЗ (муароподобный фиброз, лимфоплазмоцитарный инфильтрат, облитерирующий флебит) и возможность применения «пробной» терапии в сложных и спорных диагностических случаях, в том числе при недиагностическом количестве IgG4+ клеток в ткани. «Пробное» лечение входит в качестве основного [66, 93] или дополнительного [172] критерия диагностики АИП 1-го типа. По нашему мнению, оно может использоваться в качестве диагностического инструмента и при других локализациях IgG4-СЗ, однако его применение, безусловно, требует осторожного и взвешенного подхода и должно применяться опытным врачом, имеющим опыт лечения пациентов с IgG4-СЗ.

В нашем исследовании женщины составляли чуть больше половины всех пациентов (58 %), что вполне типично для IgG4-СЗ, развивающегося в области головы и шеи [94, 104, 182]. В подгруппе пациентов с РПФ преобладали лица мужского пола (семь из девяти пациентов, 78 %), что также соответствует данным других исследований [18, 35, 129, 265]. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 47,4 ± 15,9 лет (от 19 до 78 лет), средний возраст дебюта заболевания составил 43,9 ± 16,0 лет (от 18 до 77 лет), что меньше, чем по данным литературы (50–60 лет) [35, 104, 140, 230, 241]. С чем это может быть связано, с уверенностью сказать сложно.

Медиана времени от момента дебюта заболевания до постановки диагноза IgG4-СЗ составила по всей исследуемой группе пациентов 24 месяца [6; 60]. Максимально быстро устанавливался диагноз РПФ — у всех пациентов в сроки до 6 месяцев с момента возникновения первых жалоб, это, скорее всего, связано с тем, что у больных часто возникает устойчивый болевой синдром, по поводу чего они и обращаются к врачу, а также с относительно широкой известностью «болезни Ормонда» среди урологов и абдоминальных хирургов. Несколько пациентов в нашем исследовании наблюдались в течение месяцев с этим диагнозом до того, как обратились в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, где был подтвержден IgG4-связанный характер заболевания и назначена медикаментозная терапия, которой ни один пациент до того не получал.

Интересно отметить, что в случае дакриоаденита / поражения орбиты диагноз IgG4-СЗ устанавливается значительно позже — в нашем исследовании в среднем через 55 месяцев с момента дебюта (Ме 36 месяцев [15,5; 75]), что практически совпадает с данными S. Koizumi и cоавторов [140]. Данный результат в нашей группе пациентов можно было бы объяснить тем, что многим пациентам были установлены неверные диагнозы (неспецифический дакриоаденит, БШ, ГПА, лимфома) по поводу которых они наблюдались и получали терапию. С чем это может быть связано в Японии, где опыт изучения и лечения данной нозологии, безусловно, гораздо больше, непонятно, сами авторы также не дают этому в своей работе никакого объяснения.

Число системных форм течения IgG4-СЗ (поражение ≥ 2 органов) в нашем исследовании составляло 75 %, что сопоставимо с результатами исследований зарубежных авторов [32, 58, 60, 96,153, 278].

В свое исследование мы включали всех пациентов с верифицированным диагнозом   
IgG4-СЗ, обратившихся в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, вне зависимости от локализации процесса. Подавляющее большинство из них имели IgG4-связанные поражения слезных и слюнных желез (63,5 и 46,2 % соответственно), что в наибольшей степени соотносится с данными китайских исследователей [32, 153]. Однако ни в одной описанной когорте поражения орбит не встречались столь же часто, как в нашем исследовании (табл. 19). Кроме того, нам практически не встретились пациенты с АИП 1-го типа. По данным M. Yamamoto и соавторов [278], в регистре SMART пациентов с дакриоаденитом/сиалоаденитом частота сочетанных IgG4-связанных поражений ПЖ составляет 39 %. Даже при учете двух пациентов, не вошедших в основную исследуемую группу в связи с невозможностью подтвердить диагноз АИП 1-го типа по современным критериям диагностики, частота поражения ПЖ в нашем исследовании составила бы всего 5,5 %. Возможно, данные особенности объясняются спецификой набора пациентов: исследование проводилось на базе ревматологического стационара в лаборатории, специализирующейся на дифференциальной диагностике заболеваний, протекающих с увеличением слюнных желез и органов орбит.

Неожиданно большое число пациентов, около половины, имели какие-либо поражения легких. Биопсия легкого была проведена только в одном случае (выявлена картина интерстициальной десквамативной пневмонии), однако у всех пациентов рентгенологические паттерны поражения легких соответствовали описанным в работе D. Inouе и соавторов [97].

Лимфаденопатия является частой находкой при IgG4-CЗ. В нашем исследовании ее частота составила 35 % и только в одном случае являлась единственной манифестацией IgG4-СЗ. Такие случаи крайне трудны для дифференциальной диагностики и пациенты часто наблюдаются у гематологов с диагнозом БК или злокачественной лимфомы, с которыми в первую очередь надо дифференцировать IgG4-связанную ЛАП, и получают агрессивное и часто малоэффективное лечение. Это подтверждается описанным в данной работе клиническим примером. Болезнь Кастлемана — редкое ЛПЗ, которое классифицируют по гистологическому типу поражения ЛУ на плазмоклеточный вариант, гиалиново-васкулярный и смешанный тип [47]. Пациенты с плазмоклеточным или смешанным вариантом часто имеют системные проявления, так называемый мультицентрический вариант БК [221]. Патоморфологическая картина в ЛУ может быть неотличима при IgG4-СЗ и мультицентрическом варианте БК, а обнаружение IgG4+ клеток в ткани и/или повышения IgG4 в сыворотке не является надежным дифференциально диагностическим признаком [89, 217, 218]. При БК у существенного числа пациентов уровень сывороточного IgG4 может повышаться, у некоторых пациентов достигая уровня, десятикратно превышающего верхнюю границу нормальных значений [218]. Эти два заболевания можно дифференцировать только клинически. При БК клиническая картина обусловлена гиперпродукцией ИЛ-6 и, помимо увеличения ЛУ, всегда сопровождается яркой клинической картиной в первую очередь в виде лихорадки, похудания, высокой воспалительной лабораторной активности, а также повышения в сыворотке уровня всех классов иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM, IgE), гипоальбуминемией, гипохолестеринемией, тромбоцитозом и анемией [217]. Болезнь Кастлемана, в отличие от IgG4-связанной ЛАП, плохо отвечает на терапию ГК. На эти особенности необходимо обращать внимание и всегда у пациентов с массивной ЛАП включать в план обследования определение не только IgG4, но и ИЛ-6 в сыворотке и ткани, а также определение ДНК-вируса герпеса человека 8-го типа в ткани ЛУ [64, 89].

Любопытно, что в своем исследовании мы практически не встретили частых «классических» манифестаций IgG4-СЗ, таких как АИП 1-го типа, однако столкнулись с такими редкими локализациями IgG4-СЗ, как молочная железа (две пациентки), мягкие ткани грудной стенки (два пациента), склерозирующий медиастинит (один пациент) и крайне редко встречающимся ТР (один пациент). Кроме того, у двух пациентов, описанных в данной работе, наблюдался дебют IgG4-СЗ с деструкции позвонков — манифестации IgG4-СЗ, ранее не описанной в мировой литературе. На сегодняшний день имеется описание около 10 случаев костнодеструктивных поражений при IgG4-СЗ, но все они локализовались в костях черепа [11, 17, 76, 155, 199, 203, 210, 223]. Обнаружение очагов костного разрушения всегда подозрительно в отношении развития злокачественных заболеваний — как онкогематологических, так и солидных опухолей. При обнаружении таких очагов при IgG4-СЗ всегда необходимо предпринимать все необходимые усилия для гистологической верификации процесса, а также включать IgG4-СЗ в спектр дифференциально диагностического поиска при обнаружении деструкции костей, особенно лицевого скелета и придаточных пазух носа.

Патоморфологическое исследование является важнейшим компонентом диагноза   
IgG4-СЗ. В нашем исследовании самыми частыми морфологическими находками был фиброз и лимфоплазмоцитарный инфильтрат (встречались у 94 % пациентов), облитерирующий флебит встречался относительно редко, всего в 9 % случаев, что может объясняться тем, что в большинстве случаев исследовалась ткань слезных и слюнных желез, в которых данный признак часто отсутствует [50].

У большого числа пациентов (70 %) выявлено формирование фолликулоподобных лимфоидных структур, то есть MALT-ткани, причем она встречалась не только у пациентов с дакриоаденитом и сиалоаденитом, но и у трех из девяти пациентов с РПФ. Хорошо известно, что при БШ MALT-ткань является морфологическим субстратом для формирования экстранодальных лимфом MALT-типа [270].

Связь IgG4-СЗ с возникновением лимфом в настоящий момент также широко обсуждается. По непонятным пока причинам чаще всего лимфомы обнаруживаются у пациентов   
с IgG4-связанным дакриоаденитом [34, 63, 64]. Возможно, это связано в том числе с частым формированием MALT-ткани в этом органе. Некоторые авторы считают, что высокая частота обнаружения лимфомы именно слезной железы связана еще с легкостью получения биопсийного материала из-за поверхностного расположения органа: можно взять образец ткани достаточного размера, чтобы гистологически подтвердить и фоновое IgG4-CЗ, и лимфому [63]. Данное объяснение кажется неубедительным: в таком случае можно было бы ожидать выявления и большого количества лимфом слюнных желез, которые и поверхностно расположены, и легко доступны для биопсии, но в реальной клинической практике этого не происходит.

Обнаружение уникальных патоморфологических признаков, особенно учитывая неспецифичность секреции IgG4, при наличии соответствующей клинической картины имеет ничуть не меньшее значение, чем выявление IgG4+ клеток при ИГХ исследовании [50]. Однако возможное сочетание IgG4-СЗ и лимфомы может приводить к изменению типичной гистологической картины. Так, в литературе описаны случаи формирования эпителиоидноклеточных гранулем как проявления MALT-лимфомы, которые не характерны для «чистого» IgG4-СЗ [50, 262], но могут появляться в случаях сочетания этих двух заболеваний, как это и произошло в описанном нами клиническом случае.

Опыт нашей работы свидетельствует о том, что надо с большой осторожностью относиться к трактовке гистиоцитарной реакции в ткани при подозрении на IgG4-СЗ, особенно в случаях резистентности к терапии. При IgG4-связанном заболевании могут встречаться немногочисленные гистиоциты, однако при выраженной или даже умеренной инфильтрации необходимо поcтавить перед морфологом задачу исключить гистиоцитоз. Некоторые формы нелангергансных гистиоцитозов, такие как болезнь Эрдгейма — Честера, болезнь Розаи — Дорфмана, ювенильная ксантогранулема, могут быть идентичны по своим клиническим проявлениям с IgG4-СЗ и сопровождаться повышением уровня IgG4 в сыворотке [39]. Только тщательная патоморфологическая оценка образцов тканей опытным морфологом с дополнительной окраской биоптатов помогают провести грамотный дифференциальный диагноз.

У 7 из 50 пациентов (17,5 %) в нашем исследовании при проведении ИГХ исследования не было выявлено диагностически значимого cоотношения числа IgG4+ / IgG+ плазмоцитов в ткани. Ряд исследователей считает, что информативность патоморфологического исследования напрямую зависит не только от органа и размера биоптата, но и времени с момента дебюта заболевания и предшествующих терапевтических вмешательств [23, 50], однако мы не смогли этого подтвердить.

Одной из важных задач нашего исследования была оценка связи IgG4-СЗ со злокачественной лимфопролиферацией. В нашем исследовании моноклональная секреция в сыворотке   
и В-клеточная клональность в ткани (по реаранжировке генов тяжелых и в одном случае легких цепей иммуноглобулинов) была выявлена у 4 из 17 обследованных пациентов (23,5 %), что вдвое чаще данных других исследований [64]. Трое пациентов имели и моноклональную секрецию, и В-клеточную клональность в ткани по данным ПЦР-исследования, но ни в одном случае патоморфологически подтвердить наличие зЛПЗ не удалось. Некоторые исследователи трактуют обнаружение В-клеточной клональности как свидетельсво лимфомы [64, 220], однако нам это представляется не вполне корректным, так как обнаружение клональности не является синонимом злокачественности и не всегда означает наличие лимфомы [5, 8, 185]. По данным A. W. Langerak и соавторов [145] у 9,4 % пациентов с реактивными процессами встречается В- или Т-клеточная клональность. При этом практически в 17 % случаев В-клеточных и 19 % Т-клеточных гистологически верифицированных лимфом не удается подтвердить клональность методом ПЦР по реаранжировке генов IgVH и TCR [238]. Именно поэтому диагноз лимфомы всегда должен основываться на совокупности клинических, лабораторных, патоморфологических и молекулярных признаков. В то же время пациенты с признаками В-клеточной клональной лимфопролиферации (моноклональной секрецией в крови и/или В-клеточной клональности в ткани по данным ПЦР-анализа), безусловно, нуждаются в более тщательном наблюдении, так как риск трансформации в зЛПЗ у них особенно высок.

У одной пациентки с IgG4-связанным дакриоаденитом, описанной в рамках данной работы, была выявлена MALT-лимфома слезной железы. При сопоставлении иммуногистоархитектоники IgG4+ плазматические клетки соответствовали моноклональной Ig-kappa+ плазмоклеточной популяции, что свидетельствует о возникновении MALT-лимфомы слезной железы на фоне предсуществующего IgG4-связанного заболевания. При этом моноклональной секреции в сыворотке крови выявлено не было. Это первое описание IgG4+ лимфомы в отечественной литературе.

Связь IgG4-СЗ с аллергическими реакциями в настоящий момент точно не ясна, данные на этот счет противоречивы. Большинство авторов отмечают большое число аллергических заболеваний у пациентов с IgG4-CЗ [140]. В то же время в исследовании E. Della-Torre и соавторов [48] большинство пациентов не страдали атопическими заболеваниями, а связи атопии с повышением IgE и эозинофилией не наблюдалось. В нашей когорте больных частота аллергических заболеваний (атопический дерматит, поллиноз, а также лекарственная аллергия) и БА составила 13,5 и 9,6 % случаев соответственно, что ниже, чем в японской и французской когорте (10–24 %) и существенно ниже, чем в итальянской и китайской (30–60 %) [23, 58, 153, 278]. Частота эозинофилии периферической крови составила 9,6 %, что также ниже данных других исследований, в то же время частота повышения IgE сыворотки была выше почти вдвое и составила 61,1 % [140, 250, 278]. Связи повышения IgЕ с наличием аллергического анамнеза, назальных поражений и БА нам подтвердить не удалось, что подтверждает данные E. Della-Torre и соавторов и противоречит данным японских исследований [48, 116]. В то же время в нашем исследовании уровень IgG4 сыворотки был достоверно выше у пациентов, страдающих БА, но не другими аллергическими заболеваниями. Имеется ли действительно патогенетическая связь между БА и IgG4-СЗ станет понятнее, когда мы больше узнаем о роли IgG4 и патогенезе IgG4-СЗ, а также самой БА.

Также точно не ясна связь IgG4-СЗ и поражений носа и параназальных синусов. Несмотря на их большую распространенность среди пациентов с IgG4-СЗ, отдельных работ, посвященных исследованию IgG4-связанных поражений носа/параназальных синусов, очень мало. Клинические и рентгенологические признаки ХРС при IgG4-СЗ неотличимы от проявлений «обычного» ХРС, а диагностическая значимость наличия IgG4+ клеток в слизистой носа остается спорной [94]. Все это вызывает значительные диагностические сложности в правильной трактовке имеющихся симптомов, особенно в случаях с дебютом IgG4-СЗ с ХРС в отсутствие другие характерных очагов поражений [94]. Также существуют разногласия среди исследователей является ли ХРС самостоятельным проявлением IgG4-СЗ [94]. В нашей группе пациентов частота поражений носа и параназальных синусов составила 44,3 %, что существенно выше, чем в японском регистре SMART пациентов с IgG4-связанным сиалоаденитом и дакриоаденитом [278], и сопоставимо с данными других исследователей [94, 181]. Гистологически верифицирован диагноз был только в одном случае IgG4-связанного псевдотумора носовой полости, другие случаи, учитывая нынешнее состояние знания по этому вопросу, все же следует рассматривать как сочетанную отоларингологическую патологию.

Результаты нашего исследования подтверждают данные о том, что уровень IgG4 сыворотки положительно коррелирует с числом пораженных органов [127, 273]. В связи с этим пациенты с высокими значениями IgG4 сыворотки нуждаются в тщательном всестороннем обследовании и включении в план обследования сцинтиграфического исследования с 67Ga или, по возможности, ПЭТ с 18F-ФДГ, комбинированной с КТ.

У двух пациенток в исследуемой группе при первичном обследовании в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой выявлено снижение уровня IgA сыворотки ниже референсных значений лаборатории — 0,8 г/л при нижней границе нормы 0,85 г/л. Согласно международному консенсусу об IgA иммунодефиците говорят при снижении уровня IgA сыворотки менее 0,07 г/л [229]. В связи с этим говорить о наличии значимого снижения IgA у наших пациентов нельзя. С другой стороны, известно, что IgA иммунодефицит ассоциирован с множеством различных аутоиммунных и аллергических нарушений и у данных пациенток также имелись некоторые особенности течения IgG4-СЗ, например быстрое развитие IgG иммунодефицита после однократного введения РТМ (первого курса) и развитие других нежелательных реакций терапии. В одном случае у пациентки через 2 месяца после введения РТМ развилась двусторонняя пневмония, в другом — развитие на фоне введения РТМ и ЦФ токсического гепатита. Существует ли какая-то связь между снижением IgA и особенностями течения IgG4-СЗ, предстоит узнать, хотя, учитывая крайне редкую встречаемость обоих этих состояний, этот вопрос скорее всего останется без ответа.

Что касается жалоб пациентов с IgG4-связанным поражением орбит и/или слюнных желез, в абсолютном большинстве случаев они связаны с увеличением размера органов, а не с нарушением их функции. Даже при снижении саливации и/или слезопродукции тяжелых симптомов сухости (сухого кератоконъюнктивита, изменений слизистой рта) не наблюдается. Учитывая крайне редкое выявление анти-SSA(Ro) и отсутствие анти-SSB(La) антител у пациентов   
с IgG4-СЗ, а также отсутствие признаков паренхиматозного паротита при сиалографии, дифференциальный диагноз с БШ в большинстве случаев не представляет значительных затруднений. В то же время в 2014 г. появилось описание нескольких пациентов, у которых сочетаются иммунологические признаки обоих заболеваний и которые удовлетворяли диагностическим критериям как БШ, так и IgG4-СЗ [276]. По данным японского регистра SMART, у 4,4 % пациентов с дакриоаденитом/сиалоаденитом выявляются анти-SSA (Ro) антитела. В нашем исследовании двое пациентов (3,8 %) также имели повышение анти-SSА антител, причем в одном случае в высоких титрах. Интересно отметить, что нам не известно ни одного сообщения в литературе о выявлении у пациентов с IgG4-СЗ анти-SSB (La) антител. В сложных диагностических случаях только комплексная оценка с проведением полноценного стоматологического обследования, обязательно включающего сиалографию, офтальмологического обследования и патоморфологического исследования с ИГХ исследованием биоптатов поможет установить верный диагноз. При этом для биопсии следует выбрать большую слюнную железу (ОУЖ или ПЧЖ), так как МСЖ часто неинформативна и возможность ее использования в диагностике IgG4-СЗ остается дискуссионной [180]. Дифференциальный диагноз между IgG4-СЗ и БШ проводить необходимо в связи с разными подходами к терапии и разным прогнозом заболевания.

При быстро прогрессирующем выраженном сухом синдроме необходимо исключать саркоидоз, для чего также хорошо подходит биопсия большой слюнной железы. Также сухость и увеличение ПЧЖ могут наблюдаться при AL-амилоидозе, при этом иммунологические нарушения отсутствуют, диагноз подтверждается патоморфологическим исследованием и иммунохимическим исследованием белков сыворотки крови [6].

Большинство пациентов в нашем исследовании составляли больные с поражением орбиты. Для динамического наблюдения нами был выбран метод УЗИ орбит как более доступный (технически и финансово). Ультразвуковое исследование хорошо себя зарекомендовало в диагностике IgG4-СЗ сиалоаденитов, однако работы о роли УЗИ орбит практически отсутствуют. С нашей точки зрения, УЗИ орбит может использоваться как на стадии постановки диагноза, так и для динамической оценки размеров слезных желез и экстраокулярных мышц. В то же время КТ и/или МРТ предоставляют важную информацию о состоянии параорбитальных тканей, ретробульбарной клетчатки, наличия костнодеструктивных изменений, состояния параназальных синусов и нервных стволов, поэтому на стадии первичного обследования все же помимо УЗИ необходимо проводить КТ и/или МРТ орбит. Непонятным остается значение выявленного нами феномена — утолщения экстраокулярных мышц на фоне уменьшения размеров слезных желез. В настоящий момент у нас, по сути, нет никаких данных о гистологических процессах, проходящих в экстраокулярных мышцах, так как обычно их биопсия не проводится и исследований на это счет нет [230].

На сегоднящний день официальных рекомендаций для лечения IgG4-СЗ не существует [128]. По-прежнему остается много важных неразрешенных вопросов: должны ли пациенты с внепанкреатическими поражениями лечиться по той же схеме, что и пациенты с АИП 1-го типа; всем ли пациентам нужна длительная поддерживающая терапия низкими дозами ГК и какова должна быть ее продолжительность; возможно ли использовать альтернативные схемы (не включающие ГК или их более низкие дозировки) для индукции и поддержания ремиссии; как лечить пациентов, устойчивых к ГК и вообще все ли пациенты нуждаются в лечении [91, 132, 277]. Так, Y. Masaki и соавторы [277] считают, что лечение необходимо начинать как можно быстрее в случае поражения жизненно важных органов, таких как поджелудочная железа или почки, а в отношении пациентов с вовлечением лишь одного «не жизненно важного» органа, например слезной или слюнной железы, можно придерживаться выжидательной тактики. На наш взгляд, такой подход является неверным, учитывая склонность IgG4-СЗ к системному течению с вовлечением новых локализаций, прогрессией необратимых фиброзных изменений тканей, а также возможностью трансформации хронического воспалительного процесса в злокачественный, в первую очередь лимфопролиферативный.

«Золотым стандартом» терапии IgG4-СЗ являются ГК, однако уровень рецидивов при снижении суточной дозировки / отмене остается крайне высок — до 50–60 % [285, 111, 226, 90, 140, 288, 263, 266]. Кроме того, наблюдается большое число нежелательных эффектов, а до 15 % пациентов стероидорезистентны [272]. В настоящее время только ГК и РТМ считаются препаратами, которые можно использовать в качестве индукционной терапии [132]. В своем исследовании мы попытались оценить возможность использования ЦФ для этих целей, не прибегая к назначению высоких доз ГК. Подобные работы в мировой литературе на сегодняшний день нам не известны.

В нашем исследовании 33,3 % пациентов получали комбинированную терапию ЦФ и РТМ на фоне небольших доз ГК (2,5–5 мг/сутки), 20,8 % находились на монотерапии РТМ,   
а 45,8 % — на монотерапии ЦФ. Терапия была эффективна у 73 % пациентов, у которых достигнута ремиссия заболевания или полный клинический ответ на терапию, что несколько ниже, но абсолютно сопоставимо с эффективностью ГК в различных исследованиях [23, 60]. Терапия хорошо переносилась и все нежелательные эффекты были слабо или умеренно выражены. Отмена терапии из-за нежелательных реакций потребовалась всего 2 из 48 пациентов (4 %). Терапия РТМ была высокоэффективна, приводила к быстрому клиническому улучшению и снижению IgG4 сыворотки, что подтверждает данные медицинской литературы [128, 130]. У некоторых пациентов после единственного курса РТМ наблюдалась стойкая ремиссия в течение многих месяцев. Однако был и один пациент с прогрессией заболевания на фоне частых поддерживающих курсов РТМ. Адекватно сравнить эффективность различных схем терапии в нашем исследовании не представляется возможным в связи с малым числом пациентов в подгруппах и отсутствием жестких критериев выбора той или иной схемы терапии. Так, например, кажущееся отсутствие преимущества комбинированной схемы терапии может быть связано с тем, что состояние пациентов, получавших эту терапию, было с самого начала заведомо тяжелее. Важным является то, что по результатам нашей работы мы подтвердили высокую чувствительность IgG4-СЗ к терапии в принципе, подтвердили высокую эффективность РТМ в лечение IgG4-СЗ и, насколько нам известно, впервые использовали ЦФ в качестве стартовой терапии для индукции ремиссии, что очень важно, без применения высоких доз пероральных ГК. По нашим предварительным данным, терапия ЦФ может быть хорошей альтернативой ГК и использоваться и для индукции, и для поддержания ремиссии и применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с РТМ. Это может быть экономически выгодным, достаточно эффективным и безопасным способом лечения IgG4-СЗ. Необходимы дальнейшие исследования с бóльшим числом пациентов, более однородными схемами терапии и, в идеальном варианте, группой сравнения для оценки эффективности и безопасности применения ЦФ в лечении IgG4-СЗ.

Учитывая редкость данного заболевания, безусловно, необходимо международное сотрудничество для организации более крупных исследований, в том числе, посвященных лечению IgG4-СЗ.

**ВЫВОДЫ**

1. В практике ревматолога IgG4-СЗ наиболее часто поражает слезные железы (63,5 % пациентов), слюнные железы (46,2 %), легкие (48 %), ЛУ (34,6 %), забрюшинное пространство (17,3 %) и имеет системное течение (поражение двух и более органов встречалось у 75 % пациентов). У пациентов с IgG4-СЗ могут наблюдаться костнодеструктивные очаги в области позвонков, причем в дебюте заболевания.
2. При IgG4-связанном сиалоадените и дакриоадените преобладают жалобы на увеличение органов, в то время как при забрюшинной/медиастинальной локализации IgG4-СЗ преобладают жалобы на болевой синдром и различные функциональные нарушения (почечная недостаточность, нарушение дыхания и сердечного ритма и др.). Общеконституциональные нарушения характеризуют острые формы заболевания и встречаются у 15–19 % пациентов.
3. IgG4-связанный сиалоаденит/дакриоаденит часто сопровождается поражениями полости носа и параназальных синусов (полипозом, рецидивирующим полисинуситом, нарушением обоняния), которые встречаются у 42 % пациентов и у трети пациентов за много месяцев предшествуют манифестации IgG4-СЗ. Реже встречаются другие атопические проявления: сезонная и/или лекарственная аллергия, экзема (у 13,5 % пациентов) и/или БА (у 10 % пациентов).
4. Основными лабораторными проявлениями IgG4-СЗ является повышение уровня IgG4 сыворотки > 135 мг/дл (у 88 % пациентов) и уровня IgE (у 61 %). Уровень IgG4 сыворотки ассоциирован с числом пораженных органов (*р* = 0.056). Другие иммунологические изменения (повышение общего IgG сыворотки крови, гипергаммаглобулинемия, выявление ANA в титре более 1/320, РФ, снижением компонентов комплемента) встречаются у 15–40 % пациентов.
5. Основными патоморфологическими признаками IgG4-СЗ являются лимфоплазмоцитарный инфильтрат и фиброз (встречаются в 94 % случаев), образование фолликулоподобных структур (MALT-ткани, в 71 % случаев), примесь эозинофилов в инфильтрате (в 35 % случаев), флебит (в 13,5 %). При ИГХ исследовании у большинства пациентов (81 %) соотношение IgG4+ / IgG+ плазматических клеток достигает диагностического порога в 40 %.
6. У пациентов с IgG4-СЗ часто выявляются признаки В-клеточной клональной лимфопролиферации (у 29 % пациентов выявляется моноклональная секреция в сыворотке крови и/или В- клеточная клональность в ткани по реаранживаровкам генов тяжелых цепей иммуноглобулинов). Наличие клональных изменений в ткани, склонность к формированию MALT-ткани, выявление случая трансформации в MALT-лимфому в слезной железе предполагает возможность развития зЛПЗ на фоне длительного течения IgG4-СЗ.
7. У большинства пациентов (73 %) при различных схемах лечения IgG4-СЗ выраженный клинический ответ наступает быстро, нередко в течение первых 2–3 недель от начала терапии, и сопровождается снижением уровня IgG4 в сыворотке. У части пациентов (27 %) нормализации уровня IgG4 сыворотки не происходит, несмотря на хороший клинический ответ. Нормализация размеров пораженного органа по данным визуальных методов исследования происходит существенно медленнее.

Рецидивы встречаются у 13,5 % пациентов в среднем через 11 ± 7 месяцев от начала терапии. Частота развития рецидивов не зависит от числа пораженных органов, возраста дебюта, времени до постановки диагноза, уровня IgG4 сыворотки, наличия повышения СРБ и СОЭ (*p* < 0,005).

**ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При наличии диффузного или узлового увеличения органа (особенно органов орбит, слюнных желез, ЛУ, ПЖ) и выявлении каких-либо иммунологических лабораторных изменений надо проводить дифференциальный диагноз с IgG4-СЗ. Во всех случаях необходимо подтверждать диагноз биопсией с последующим гистологическим и ИГХ исследованием с обязательной окраской на IgG и IgG4 и подсчетом числа IgG4+ плазмоцитов и соотношения IgG4+ / IgG+ клеток в инфильтрате.
2. Не следует основывать диагноз IgG4-СЗ только на выявлении повышения IgG4 в сыворотке крови или обнаружении IgG4+ клеток в ткани. Во всех случаях требуется установить корреляцию клинических, лабораторных и патоморфологических признаков.
3. Для диагностики IgG4-СЗ и своевременного выявления возможных осложнений в виде развития зЛПЗ в практике ревматолога можно использовать предложенный нами алгоритм комплексной диагностики IgG4-СЗ.
4. При выявлении высокого уровня IgG4 сыворотки требуется всестороннее обследование пациента с обязательным включением в план обследования КТ всего тела, а при возможности и сцинтиграфии с 67Ga или ПЭТ с 18F-ФДГ, комбинированной с КТ, для выявления всех возможных очагов IgG4-СЗ.
5. При отсутствии клинического улучшения на фоне терапии РТМ и/или ЦФ в адекватных дозах следует повторно оценить характер поражения органов у пациента и повторить гистологическое и ИГХ исследование (при необходимости с повторной биопсией) для исключения диагностических ошибок.
6. В случаях выявления у пациентов с IgG4-СЗ анти-SSA (Ro) следует проводить дифференциальный диагноз с БШ. В отличие от БШ при IgG4-СЗ нет признаков паренхиматозного паротита при сиалографии, лимфоэпителиальных поражений по данным патоморфологического исследования, могут определяться анти-SSA (Ro) антитела в том числе в высоких титрах, но неизвестны случаи обнаружения анти-SSB (La) антител.

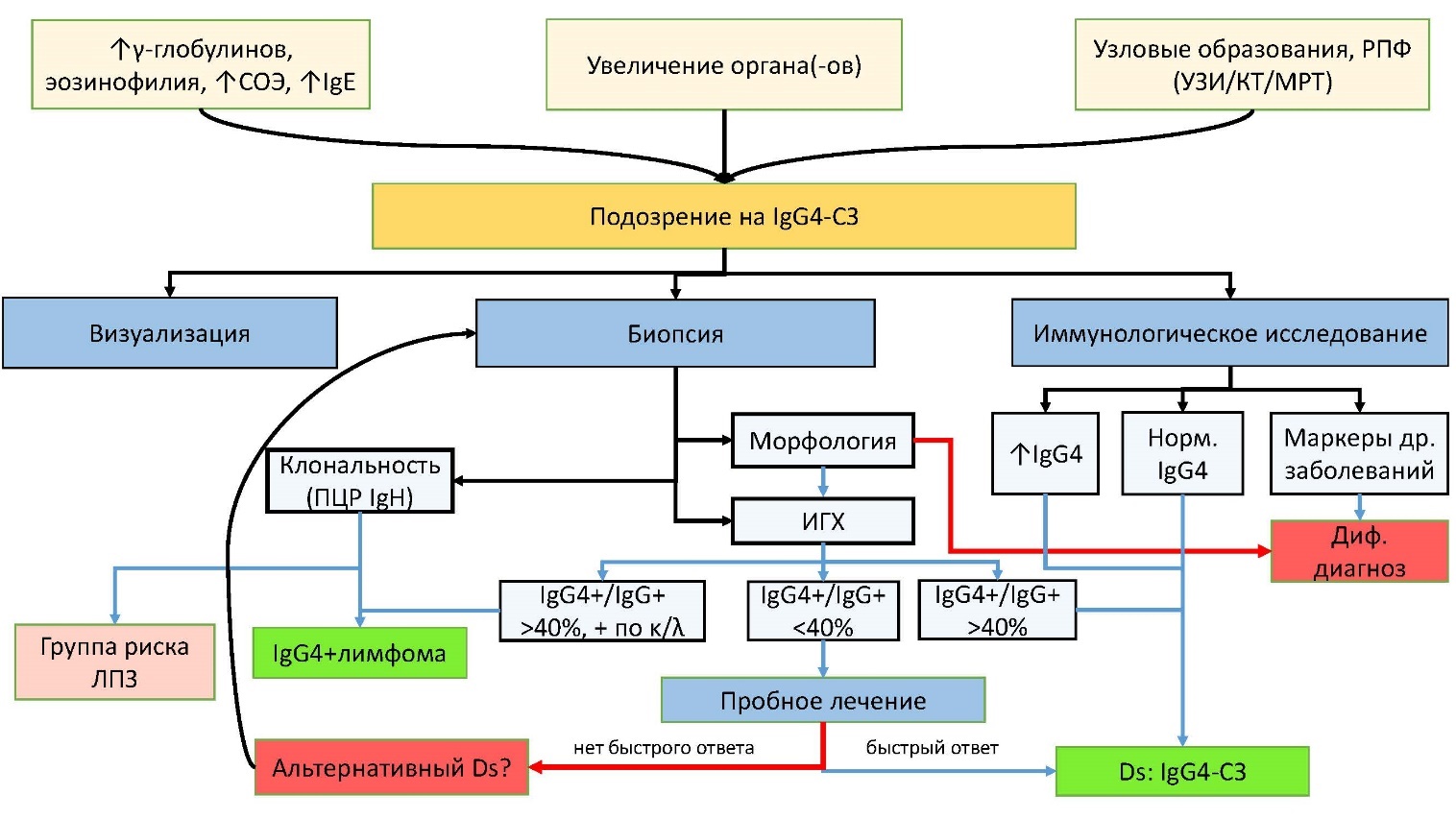
**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ** **СПИСОК**

1. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб : монография / под ред. Е. Л. Насонова. — М. : ИМА-ПРЕСС, 2012. — 344 с.
2. *Буеверов, А. О.* IgG4-ассоциированное системное заболевание / А. О.  Буеверов, О. М. Драпкина // Российские медицинские вести. — 2014. — Т. 19. — № 3. — С. 3–8.
3. *Васильев, В. И.* Первый опыт использования ритуксимаба в терапии болезни Микулича / В. И. Васильев [и др.] // Терапевтический архив. — 2010. — № 6. — С. 62–66.
4. *Васильев, В. И.* IgG4-связанное заболевание. Клинические наблюдения / В. И. Васильев [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2013. — № 5. — С. 578–585.
5. *Мационис, А. Э.* Молекулярно-генетическое исследование клональности В-   
   и Т-лимфоцитов в диагностике неходжкинских лимфом / А. Э. Мационис, П. Е. Повилайтите, А. В. Петров // Архив патологии. — 2012. — № 4. — С. 57–62.
6. *Седышев, С. Х.* Дифференциальная диагностика заболеваний, проявляющихся симметричным увеличением слюнных желез и тканей орбит в ревматологической практике : дис. … канд. мед. наук: 14.01.22 / С. Х. Седышев. — М., 2012. — 107 с.
7. *Седышев, С. Х.* Заболевание, связанное с IgG4: характеристика группы больных и терапия ритуксимабом / С. Х. Седышев [и др.] // Терапевтический архив. — 2013. — № 2. — С. 48–53.
8. *Сидорова, Ю. В.* Определение В-клеточной клональности при лимфоме Ходжкина / Ю. В. Сидорова [и др.] // Клиническая онкогематология. — 2014. — Т. 7. — № 1. — С. 63–66.
9. *Симонова, М. В.* Дифференциальная диагностика болезни Микулича и болезни Шегрена / М. В. Симонова [и др.] // Стоматология. — 1988. — № 3. — С. 71–73.
10. *Ahmad, M.* Individuals with IgG4-related disease do not have an increased frequency of the K409 variant of IgG4 that compromises Fab-arm exchange / M. Ahmad [et al.] // The journal of rheumatology. — 2014. — Vol. 41. — № 1. — P. 185–187.
11. *Alt, J. A.* Locally destructive skull base lesion: IgG4-related sclerosing disease / J. A. Alt [et al.] // Allergy & rhinology (Providence, R.I.). — 2012. — Vol. 3. — № 1. — Р. e41–e45.
12. *Andrew, N.* Immunoglobulin G4-related disease of the hard palate / N. Andrew [et al.] // Journal of maxillofacial and oral surgery. — 2014. — Vol. 72. — № 4. — P. 717–723.
13. *Atallah, P. C.* IgG4-related disease with effusive-constrictive pericarditis, tamponade, and hepatopathy: a novel triad / P. C. Atallah, A. Kassier, S. Powers // International journal of cardiology. — 2014. — Vol. 176. — № 2. — P. 516–518.
14. *Bando, H.* The prevalence of IgG4-related hypophysitis in 170 consecutive patients with hypopituitarism and/or central diabetes insipidus and review of the literature / H. Bando [et al.] // European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies. — 2013. — Vol. 170. — № 2. — P. 161–172.
15. *Bateman, A. C.* IgG4-related systemic sclerosing disease — an emerging and under-diagnosed condition / A. C. Bateman, M. G. Deheragoda [et al.] // Histopathology. — 2009. — Vol. 55. — № 4. — Р. 373–383.
16. *Bhatti, R. M.* IgG4-related disease of the head and neck / R. M. Bhatti, E. B. Stelow // Advances in anatomic pathology. — 2013. — Vol. 20. — № 1. — P. 10–16.
17. *Bittencourt, A. G.* IgG4-related sclerosing disease of the temporal bone / A. G. Bittencourt [et al.] // Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology. — 2013. — Vol. 34. — № 3. — P. e20–e21.
18. *Brandt, A. S.* Associated findings and complications of retroperitoneal fibrosis in 204 patients: results of a urological registry / A. S. Brandt [et al.] // The journal of urology. — 2011. — Vol. 185. — № 2. — P. 526–531.
19. *Brito-Zerón, P.* The clinical spectrum of IgG4-related disease / P. Brito-Zerón [et al.] // Autoimmunity reviews. — 2014. — Vol. 13. — № 12. — P. 1203–1120.
20. *Buechter, M.* Tacrolimus as a reasonable alternative in a patient with steroid-dependent and thiopurine-refractory autoimmune pancreatitis with IgG4-associated cholangitis / M. Buechter [et al.] // Zeitschrift für Gastroenterologie. — 2014. — Vol. 52. — № 6. — P. 564–568.
21. *Buijs, J.* Immunoglobulin G4-related prostatitis: a case-control study focusing on clinical and pathologic characteristics / J. Buijs [et al.] // Urology. — 2014. — Vol. 83. — № 3. — P. 521–526.
22. *Campbell, S. N.* Clinical review of pulmonary manifestations of IgG4-related disease / S. N. Campbell, E. Rubio, A. L. Loschner // Annals of the American Thoracic Society. — 2014. — Vol. 11. — № 9. — P. 1466–1475.
23. *Campochiaro, C.* IgG4-related disease in Italy: clinical features and outcomes of a large cohort of patients / C. Campochiaro [et al.] // Scandinavian journal of rheumatology. — 2016. — Vol. 45. — № 2. — Р. 135–145.
24. *Carruthers, M. N.* Development of an IgG4-RD Responder Index [Электронный ресурс] / M. N. Carruthers [et al.] // International journal of rheumatology. — 2012. — Режим доступа: <http://www.hindawi.com/journals/ijr/2012/259408/>. — Загл. с экрана.
25. *Carruthers, M. N.* Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial / M. N. Carruthers [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2015. — Vol. 74. — № 6. — P. 1171–1177.
26. *Carruthers, M. N.* The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease / M. N. Carruthers [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2015. — Vol. 74. — № 1. — P. 14–18.
27. *Chang, S. Y.* Increased IgG4-Positive Plasma Cells in Granulomatosis with Polyangiitis: A Diagnostic Pitfall of IgG4-Related Disease [Электронный ресурс] / S. Y. Chang [et al.] // International journal of rheumatology. — 2012. — Режим доступа: <http://www.hindawi.com/journals/ijr/2012/121702/>. — Загл. с экрана.
28. *Chari, S. T.* A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer / S. T. Chari [et al.] // Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. — 2009. — Vol. 7. — № 10. — P. 1097–1103.
29. *Chari, S. T.* Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience / Chari [et al.] // Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. — 2006. — Vol. 4. — № 8. — P. 1010–1016.
30. *Chari, S. T.* Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORt criteria / S. T. Chari // Journal of gastroenterology. — 2007. — Suppl. 18. — Р. 39–41.
31. *Chari, S. T.* Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the honolulu consensus document / S. T. Chari [et al.] // Pancreatology. — 2010. — Vol. 10. — № 6. — P. 664–672.
32. *Chen, H.* IgG4-related disease in a Chinese cohort: a prospective study / H. Chen [et al.] // Scandinavian journal of rheumatology. — 2014. — Vol. 43. — № 1. — P. 70–74.
33. *Cheuk, W.* Idiopathic cervical fibrosis--a new member of IgG4-related sclerosing diseases: report of 4 cases, 1 complicated by composite lymphoma / W. Cheuk [et al.] // The American journal of surgical pathology. — 2010. — Vol. 34. — № 11. — P. 1678–85.
34. *Cheuk, W.* Ocular adnexal lymphoma associated with IgG4+ chronic sclerosing dacryoadenitis: a previously undescribed complication of IgG4-related sclerosing disease / W. Cheuk [et al.] // The American journal of surgical pathology. — 2008. — Vol. 32. — № 8. — P. 1159–1167.
35. *Chiba, K.* Clinical features of 10 patients with IgG4-related retroperitoneal fibrosis / K. Chiba [et al.] // Internal medicine (Tokyo, Japan). — 2013. — Vol. 52. — № 14. — P. 1545–1551.
36. *Cho, H. K.* Otologic Manifestation in IgG4-Related Systemic Disease / H. K. Cho [et al.] // Clinical and experimental otorhinolaryngology. — 2011. — Vol. 4. — № 1. — P. 52–54.
37. *Choi, J. W.* Immunoglobulin G4-related sclerosing disease involving the urethra: case report / J. W. Choi [et al.] // Korean journal of radiology. — 2012. — Vol. 13. — № 6. — P. 803–807.
38. *Chougule, A.* IgG4 related sclerosing mastitis: expanding the morphological spectrum of IgG4 related diseases / A. Chougule [et al.] // Pathology. — 2015. — Vol. 47. — № 1. — P. 27–33.
39. *Clevenger, J. A.* Evidence for clonal fibroblast proliferation and autoimmune process in idiopathic retroperitoneal fibrosis / J. A. Clevenger [et al.] // Human Pathology. — 2012. — Vol. 43. — № 11. — P. 1875–1880.
40. *Comings, D. E.* Familial multifocal fibrosclerosis. Findings suggesting that retroperitoneal fibrosis, mediastinal fibrosis, sclerosing cholangitis, Riedel's thyroiditis, and pseudotumor of the orbit may be different manifestations of a single disease / D. E. Comings [et al.] // Annals of internal medicine. — 1967. — Vol. 66. — № 5. — P. 884–892.
41. *Cornell, L. D.* IgG4-related kidney disease // Seminars in diagnostic pathology. — 2012. — Vol. 29. — № 4. — P. 245–250.
42. *Dahlgren, M.* Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum / M. Dahlgren [et al.] // Arthritis care & research. — 2010. — Vol. 62 — № 9. — P. 1312–1318.
43. *de Buy Wenniger, L. M.* Testicular inflammation as a new manifestation of IgG4-associated disease / L. M. de Buy Wenniger [et al.] // Urology. — 2013. — Vol. 82. — № 2. — P. e15–16.
44. *De Cocker, L. J.* IgG4-related systemic disease affecting the parotid and submandibular glands: magnetic resonance imaging features of IgG4-related chronic sclerosing sialadenitis and concomitant lymphadenitis / L. J. De Cocker [et al.] // Clinical imaging. — 2014. — Vol. 38. — № 2. — P. 195–198.
45. *Della-Torre, E.* IgG4-related midline destructive lesion / E. Della-Torre [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2014. — Vol. 73. — № 7. — P. 1434–1436.
46. *Della-Torre, E.* Immunology of IgG4-related disease / E. Della-Torre, M. Lanzillotta, C. Doglioni // Clinical and experimental immunology. — 2015. — Vol. 181. — № 2. — P. 191–206.
47. *Della-Torre, E.* Methotrexate for maintenance of remission in IgG4-related disease / E. Della-Torre [et al.] // Rheumatology (Oxford). — 2015. — Vol. 54. — № 10. — P. 1934–1936.
48. *Della-Torre, E.* Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease / E. Della Torre [et al.] // Allergy. — 2014. — Vol. 69. — № 2. — P. 269–272.
49. *Deng, C.* Histopathological diagnostic value of the IgG4+ /IgG+ ratio of plasmacytic infiltration for IgG4-related diseases: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis / C. Deng [et al] // Medicine (Baltimore). — 2015. — Vol. 94. — № 9. — e579.
50. *Deshpande, V.* Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease / V. Deshpande [et al.] // Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. — 2012. — Vol. 25. — № 9. — P. 1181–1192.
51. *Deshpande, V.* Diagnostic guidelines for IgG4-related disease with a focus on histopathological criteria / V. Deshpande, A. Khosroshahi // Diagnostic histopathology. — 2013. — Vol. 19. — №. 4. — Р. 119–127.
52. *Deshpande, V.* Eosinophilic angiocentric fibrosis is a form of IgG4-related systemic disease / V. Deshpande [et al.] // The American journal of surgical pathology. — 2011. — Vol. 35. — № 5. — P. 701–706.
53. *Deshpande, V.* IgG4-associated cholangitis: a comparative histological and immunophenotypic study with primary sclerosing cholangitis on liver biopsy material / V. Deshpande [et al.] // Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. — 2009. — Vol. 22. — № 10. — P. 1287–1295.
54. *Deshpande, V.* IgG4 related disease of the head and neck / V. Deshpande // Head and neck pathology. — 2015. — Vol. 9 — № 1. — P. 24–31.
55. *Divatia, M.* IgG4-related sclerosing disease, an emerging entity: a review of a multi-system disease / M. Divatia, S. A. Kim, J. Y. Ro // Yonsei medical journal. — 2012. — Vol. 53. — № 1. — P. 15–34.
56. *Døsen, L. K.* IgG4-Related Nasal Pseudotumor [Электронный ресурс] / L. K. Døsen [et al.] // Case reports in otolaryngology. — 2015. — Режим доступа: <http://www.hindawi.com/journals/criot/2015/749890/>. — Загл. с экрана.
57. *Dumas-Campagna, M.* IgG4-Related esophageal disease presenting as esophagitis dissecans superficialis with chronic strictures / M. Dumas-Campagna [et al.] // Journal of clinical medicine research. — 2014. — Vol. 6. — № 4. — P. 295–298.
58. *Ebbo, M.* IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry / M. Ebbo [et al.] // Medicine (Baltimore). — 2012. — Vol. 91. — № 1. — P. 49–56.
59. *Feely, M. M.* IgG4-related cholecystitis presenting as biliary malignancy: report of three cases / M. M. Feely [et al.] // Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. — 2014. — Vol. 18. — № 9. — P. 1710–1715.
60. *Fernández-Codina, A.* IgG4-Related Disease: Results From a Multicenter Spanish Registry / A. Fernández-Codina [et al.] // Medicine (Baltimore). — 2015. — Vol. 94. — № 32. — P. e1275.
61. *Ferri, F. F.* Ferri’s clinical advisor 2016 / F. F. Ferri. — Philadelphia : Elsevier, 2016. — 1920 р.
62. *Ferry, J. A.* Extranodal lymphomas / J. A. Ferry. — Philadelphia : Elsevier Saunders, 2011. — 432 р.
63. *Ferry, J. A.* IgG4-related disease in the head and neck / J. A. Ferry, V. Deshpande // Seminars in diagnostic pathology. — 2012. — Vol. 29. — № 4. — P. 235–244.
64. *Ferry, J.* IgG4-related lymphadenopathy and IgG4-related lymphoma: moving targets // Diagnostic Histipathology. — 2013. — Vol. 19. — № 4. — P. 128-139.
65. *Finkelberg, D. L.* Autoimmune pancreatitis / D. L. Finkelberg [et al.] // The New England journal of medicine. — 2006. — Vol. 355. — № 25. — P. 2670–2676.
66. *Fragoulis, G. E.* IgG4 syndrome: old disease, new perspective / G. E. Fragoulis, H. M. Moutsopoulos // The Journal of rheumatology. — 2010. — Vol. 37. — № 7 — Р. 1369–1370.
67. *Fujita, T.* Refractory gastric ulcer with abundant IgG4-positive plasma cell infiltration: a case report / T. Fujita [et al.] // World journal of gastroenterology. — 2010. — Vol. 16. — № 17. — P. 2183–2186.
68. *Furukawa, S.* Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease / S. Furukawa [et al.] // Clinical immunology (Orlando, Fla.). — 2015. — Vol. 156. — № 1. — P. 9–18.
69. *Geyer, J. T.* Chronic sclerosing sialadenitis (Küttner tumor) is an IgG4-associated disease / J. T. Geyer [et al.] // The American journal of surgical pathology. — 2010. — Vol. 34. — № 2. — Р. 202–210.
70. *Geyer, J. T.* IgG4-associated sialadenitis / J. T. Geyer, V. Deshpande // Current opinion in rheumatology. — 2011. — Vol. 23. — № 1. — P. 95–101.
71. *Ghazale, A.* Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy / A. Ghazale [et al.] // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 134. — № 3. — P. 706–715.
72. *Ghazale, A.* Optimising corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis / A. Ghazale, S. T. Chari // Gut. — 2007. — Vol. 56. — № 12. — P. 1650–1652.
73. *Ghazale, A.* Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer / A. Ghazale [et al.] // The American journal of gastroenterology. — 2007. — Vol. 102. — № 8. — P. 1646–1653.
74. *Gill, J.* Salivary duct carcinoma arising in IgG4-related autoimmune disease of the parotid gland / J. Gill [et al.] // Human pathology. — 2009. — Vol. 40. — № 6. — P. 881–886.
75. *Ginat, D. T.* Radiographic patterns of orbital involvement in IgG4-related disease / D. T. Ginat [et al.] // Ophthalmic plastic and reconstructive surgery. — 2013. — Vol. 29. — № 4. — P. 261–266.
76. *Gutiérrez Santamaría, J.* Locally destructive mandibular pseudotumor as a manifestation of immunoglobulin G4-related disease / J. Gutiérrez Santamaría [et al.] // Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. — 2014. — Vol. 118. — № 2. — P. e40–43.
77. *Hamano, H.* High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis / H. Hamano [et al.] // The New England journal of medicine. — 2001. — Vol. 344. — № 10. — P. 732–738.
78. *Hamano, H.* Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis / H. Hamano [et al.] // Lancet (London, England). — 2002. — Vol. 359. — № 9315. — P. 1403–1404.
79. *Hamano, H.* Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis / Hamano [et al.] // Journal of gastroenterology. — 2006. — Vol. 41. — № 12. — P. 1197–1205.
80. *Harada, K.* Significance of immunoglobulin G4 (IgG4)-positive cells in extrahepatic cholangiocarcinoma: molecular mechanism of IgG4 reaction in cancer tissue / K. Harada [et al.] // Hepatology. — 2012. — Vol. 56. — № 1. — P. 157–164.
81. *Hart, P. A.* IgG4-related paratesticular pseudotumor in a patient with autoimmune pancreatitis and retroperitoneal fibrosis: an extrapancreatic manifestation of IgG4-related disease / P. A. Hart [et al.] // Human Pathology. — 2012. — Vol. 43. — № 11. — P. 2084–2087.
82. *Hart, P. A.* IgG4-related prostatitis: a rare cause of steroid-responsive obstructive urinary symptoms / P. A. Hart, T. C. Smyrk, S. T. Chari // International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association. — 2013. — Vol. 20. — № 1. — P. 132–134.
83. *Hart, P. A.* Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis / P. A. Hart [et al.] // Gut. — Vol. 62. — № 12. — P. 1771–1776.
84. *Hart, P. A.* Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis without IgG4 tissue infiltration or serum IgG4 elevation: IgG4-related disease without IgG4 / P. A. Hart, T. C. Smyrk, S. T. Chari // Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. — 2015. — Vol. 28. — № 2. — P. 238–247.
85. *Hart, P. A.* Risk of cancer in autoimmune pancreatitis: a case-control study and review of the literature / P. A. Hart [et al.] // Pancreas. — 2014. — Vol. 43. — № 3. — P. 417–421.
86. *Hart, P. A.* Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience / P. A. Hart [et al.] // Gut. — 2013. — Vol. 62. — № 11. — P. 1607–1615.
87. *Hennessey, J. V.* Clinical review: Riedel's thyroiditis: a clinical review / J. V. Hennessey // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. — 2011. — Vol. 96. — № 10. — P. 3031–3041.
88. *Hirano, K.* High-rate pulmonary involvement in autoimmune pancreatitis / K. Hirano [et al.] // Internal medicine journal. — 2006. — Vol. 36. — № 1. — P. 58–61.
89. *Hirano, K.* Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease / K. Hirano [et al.] // Internal medicine (Tokyo, Japan). — 2014. — Vol. 53. — № 3. — P. 171–176.
90. *Hirano, K.* Involvement of the biliary system in autoimmune pancreatitis: a follow-up study / K. Hirano [et al] // Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. — 2003. — Vol. 1. — № 6. — P. 453–464.
91. *Hirano, K.* Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment / Hirano [et al.] // Gut. — 2007. — Vol. 56. — № 12. — P. 1719–1724.
92. *Hiyoshi, Y.* IgG4-related disease of the ileocecal region mimicking malignancy: A case report / Y. Hiyoshi [et al.] // International journal of surgery case reports. — 2014. — Vol. 5. — № 10. — P. 669–672.
93. *Holubec, T.* Repair of thoracic aortic aneurysm due to noninfectious aortitis / T. Holubec [et al.] // Journal of cardiac surgery. — 2012. — Vol. 27. — № 2. — P. 199–204.
94. *Hong, X.* Comorbid diseases of IgG4-related sialadenitis in the head and neck region / X. Hong [et al.] // Laryngoscope. — 2015. — Vol. 125. — № 9. — P. 2113–2118.
95. *Ikeda, R.* A case of paranasal sinus lesions in IgG4-related sclerosing disease / R. Ikeda [et al.] // Otolaryngology-head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. — 2010. — Vol. 142. — № 3. — P. 458–459.
96. *Inoue, D.* IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients / D. Inoue [et al.] // Medicine (Baltimore). — 2015. — Vol. 94. — № 15. — P. e680.
97. *Inoue, D.* Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations / D. Inoue [et al.] // Radiology. — 2009. — Vol. 251. — № 1. — P. 260–270.
98. *Inoue, D.* Immunoglobulin G4-related periaortitis and periarteritis: CT findings in 17 patients / D. Inoue [et al.] // Radiology. — 2011. — Vol. 261. — № 2. — P. 625–633.
99. *Inoue, T.* Lung cancer complicated with IgG4-related disease of the lung / T. Inoue [et al.] // Annals of thoracic and cardiovascular surgery: official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia. — 2014. — Suppl. 20 — P. 474–477.
100. *Ishida, M.* Multiple IgG4-related sclerosing lesions in the maxillary sinus, parotid gland and nasal septum / M. Ishida [et al.] // Pathology international. — 2009. — Vol. 59. — № 9. — P. 670–675.
101. *Ishida, M.* Pulmonary arterial hypertension associated with IgG4-related disease / M. Ishida [et al.] // Internal Medcine (Tokyo, Japan). — 2014. — Vol. 53. — № 5. — P. 493–497.
102. *Ishii, S*. Whole-body gallium-67 scintigraphic findings in IgG4-related disease / S. Ishii [et al.] // Clinical nuclear medicine. — 2011. — Vol. 36. — № 7. — P. 542–545.
103. *Jansen, I.* Pseudocyst formation in retroperitoneal fibrosis relapse / I. Jansen, T. R. Hendriksz, E. F. Van Bommel // The British journal of radiology. — 2010. — Vol. 83. — № 990. — P. e111–113.
104. Japanese study group of IgG4-related ophthalmic disease. A prevalence study of IgG4-related ophthalmic disease in Japan // Japanese journal of ophthalmology. — 2013. — Vol. 57. — № 6. — Р. 573–579.
105. *Jinnur, P. K.* Cavitating Lung Disease: A Novel Presentation of IgG4-Related Disease / P. K. Jinnur [et al.] // The American journal of case reports. — 2015. — Vol. 21. — № 16 — P. 478–482.
106. *Kamisawa, T.* Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis / Kamisawa [et al.] // Journal of gastroenterology. — 2014. — Vol. 49. — № 6. — P. 961–970.
107. *Kamisawa, T.* A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease / T. Kamisawa [et al.] // Journal of Gastroenterology. — 2003. — Vol. 38. — № 10. — Р. 982–984.
108. *Kamisawa, T.* Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease / T. Kamisawa, A. Okamoto // Journal of gastroenterology. — 2006. — Vol. 41. — № 7. — P. 613–625.
109. *Kamisawa, T.* Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis in Japan / T. Kamisawa, K. Okazaki, S. Kawa // World journal of gastroenterology. — 2008. — Vol. 14. — № 32 — P. 4992–4994.
110. *Kamisawa, T.* Extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis / T. Kamisawa [et al.] // Journal of clinical gastroenterology. — 2005. — Vol. 39. — № 10. — P. 904–907.
111. *Kamisawa, T.* IgG4-related disease / T. Kamisawa [et al.] // Lancet (London, England). — 2015. — Vol. 385. — № 9976. — P. 1460–1471.
112. *Kamisawa, T.* IgG4-related sclerosing disease / T. Kamisawa // Internal medicine (Tokyo, Japan). — 2006. — Vol. 45 — № 3. — Р. 125–126.
113. *Kamisawa, T.* Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis is a pancreatic lesion of IgG4-related systemicdisease / T. Kamisawa, N. Funata, Y. Hayashi // The American journal of surgical pathology. — 2004. — Vol. 28. — № 8. — Р. 1114.
114. *Kamisawa, T.* Prognosis of autoimmune pancreatitis / T. Kamisawa, A. Okamoto // Journal of gastroenterology. — 2007. — Vol. 42. — Suppl. 18 — P. 5962.
115. *Kamisawa, T.* Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis / T. Kamisawa [et al.] // Gut. — 2009. — Vol. 58. — № 11. — P. 1504–1507.
116. *Kanari, H.* Role of Th2 cells in IgG4-related lacrimal gland enlargement / H. Kanari   
     [et al.] // International archives of allergy and immunology. — 2010. — Vol. 152. — Suppl. 1. — Р. 47–53.
117. *Kanda, G.* Peripheral T-cell lymphoma that developed during the follow-up of IgG4-related disease / G. Kanda [et al.] // Internal medicine (Tokyo, Japan). — 2011. — № 50. — P. 155–160.
118. *Kanno, A.* Endoscopic approaches for the diagnosis of autoimmune pancreatitis / A. Kanno, A. Masamune, T. Shimosegawa // Digestive endoscopy: official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society. — 2015. — Vol. 27. — № 2. — P. 250–258.
119. *Kanno, A.* Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011 / A. Kanno [et al.] // Pancreas. — 2015. — Vol. 44. — № 4. — P. 535–539.
120. *Kan-o, M.* Immunoglobulin G4-related multiple cardiovascular lesions successfully treated with a combination of open surgery and corticosteroid therapy / M. Kan-o [et al.] // Journal of vascular surgery. — 2015. — Vol. 61. — № 6. — P. 1599–1603.
121. *Kawa, S.* Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis / Kawa [et al.] // Joyrnal of gastroenterology. — 2014. — Vol. 49. — № 5. — P. 765–784.
122. *Kawaguchi, K.* Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosingcholangitis extensively involving pancreas / K. Kawaguchi [et al.] // Human pathology. — 1991. — Vol. 22. — № 4. — P. 387–395.
123. *Kawano, M.* Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease / M. Kawano [et al.] // Clinical and experimental nephrology. — 2011. — Vol. 15. — № 5. — P. 615–626.
124. *Kempeneers, D.* IgG4-related skin lesions: case report and review of the literature / D. Kempeneers, E. Hauben, P. De Haes // Clinical and experimental dermatology. — 2014. — Vol. 39. — № 4. — P. 479–483.
125. *Kermani, T. A.* Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective review of clinical presentation, treatment, and outcomes / T. A. Kermani [et al.] // Mayo Clinic proceedings. — 2011. — Vol. 86. — № 4. — P. 297–303.
126. *Khan, M. L.* Treatment with bortezomib of a patient having hyper IgG4 disease / M. L. Khan [et al.] // Clinical lymphoma, myeloma & leukemia. — 2010. — Vol. 10. — № 3. — P. 217–219.
127. *Khosroshahi, A.* Brief Report: spuriously low serum IgG4 concentrations caused by the prozone phenomenon in patients with IgG4-related disease / A. Khosroshahi [et al.] // Arthritis & rheumatology. — 2014. — Vol. 66. — № 1. — P. 213–217.
128. *Khosroshahi, A.* International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease / A. Khosroshahi [et al.] // Arthritis & rheumatology. — 2015. — Vol. 67. — № 7. — P. 1688–1699.
129. *Khosroshahi, A.* Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease / A. Khosroshahi [et al.] // Medicine (Baltimore). — 2013. — Vol. 92. — № 2. — P. 82–91.
130. *Khosroshahi, A.* Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients / A. Khosroshahi [et al.] // Medicine (Baltimore). — 2012. — Vol. 91. — № 1. — P. 57–66.
131. *Khosroshahi, A.* Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease / A. Khosroshahi // Arthritis and rheumatism. — 2010. — Vol. 62. — № 6. — Р. 1755–1762.
132. *Khosroshahi, A.* Treatment approaches to IgG4-related systemic disease / A. Khosroshahi, J. H. Stone // Current opinion in rheumatology. — 2011. — Vol. 23. — № 1. —   
     P. 67–71.
133. *Kim, E. C.* Bilateral diffuse scleritis as a first manifestation of immunoglobulin G4-related sclerosing pachymeningitis / E. C. Kim [et al.] // Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie. — 2013. — Vol. 48. — № 2. — e31–3.
134. *Kim, H. M.* Remission and relapse of autoimmune pancreatitis: focusing on corticosteroid treatment / H. M. Kim, M. J. Chung, J. B. Chung // Pancreas. — 2010. — Vol. 39. — № 5. — P. 555–560.
135. *Kim K. P.* Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited / K. P. Kim [et al.] // World journal of gastroenterology. — 2006. — Vol. 12. — № 16. — P. 2487–2496.
136. *Kim, T.* Autoimmune pancreatitis and concurrent small lymphocytic lymphoma: not just a coincidence? / T. Kim [et al.] // Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. — 2008. — Vol. 12. — № 9. — P. 1566–1570.
137. *Kitagawa, S.* Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor) / S. Kitagawa [et al.] // The American journal of surgical pathology. — 2005. — Vol. 29. — № 6. — P. 783–791.
138. *Ko S.* *B.* Corticosteroids correct aberrant CFTR localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis / S. B. Ko [et al.] // Gastroenterology. — 2010. — Vol. 138. — № 5. — P. 1988–1996.
139. *Kobraei, E. M.* Immunoglobulin g4-related disease presenting as an obstructing tracheal mass: consideration of surgical indications / E. M. Kobraei [et al.] // The Annals of thoracic surgery. — 2013. — Vol. 96. — № 4. — e91–3.
140. *Koizumi, S.* Clinical features of IgG4-related dacryoadenitis / S. Koizumi [et al.] // Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology. — 2014. — Vol. 252. — № 3. — P. 491–497.
141. *Kubota, K.* Factors predictive of relapse and spontaneous remission of autoimmune pancreatitis patients treated/not treated with corticosteroids / K. Kubota [et al.] // Journal of gastroenterology. — 2011. — Vol. 46. — № 6. — P. 834–842.
142. *Kubota, T.* Serologic factors in early relapse of IgG4-related orbital inflammation after steroid treatment / T. Kubota [et al.] // American journal of ophthalmology. — 2013. — Vol. 155. — № 2. — P. 373–379.
143. *Kume, K.* Advantage of 11C-methionine positron emission tomography for assessing IgG4-related central nervous system lesions / K. Kume [et al.] // Journal of neurology. — 2014. — Vol. 261. — № 3. — P. 625–127.
144. *Kuttner, H.* Uber entzundiche Tumoren der Submaaxillarspiechel — druse / H. Kuttner // Bruns' Beiträge für klinische Chirurgie. — 1896. — № 15. — P. 815–834.
145. *Langerak, A. W.* Immunoglobulin/T-cell receptor clonality diagnostics / A. W. Langerak [et al.] // Expert opinion on medical diagnostics. — 2007. — Vol. 1. — № 4. — P. 451–461.
146. *Lee, H.* IgG4-related sclerosing esophagitis: a case report / H. Lee [et al.] // Gastrointestinal endoscopy. — 2011. — Vol. 73. — № 4. — P. 834–837.
147. *Leporati, P.* IgG4-related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum / P. Leporati [et al.] // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. — 2011. — Vol. 96. — № 7. — P. 1971–1980.
148. *Li, W.* Clinicopathological characteristics of immunoglobulin G4-related sialadenitis / W. Li [et al.] // Arthritis research & therapy. — 2015. — Vol. 17. — № 1. — P. 186.
149. *Li, X. L.* IgG4-related membranous nephropathy with high blood and low urine IgG4/IgG ratio: a case report and review of the literature / X. L. Li [et al.] // Clinical rheumatology. — 2014. — Vol. 33. — № 1. — P. 145–148.
150. *Li, Y.* Hashimoto's thyroiditis: old concepts and new insights / Y. Li, E. Nishihara, K. Kakudo // Current opinion in rheumatology. — 2011. — Vol. 23. — № 1. — P. 102–107.
151. *Li, Y.* Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis / Y. Lin [et al.] // Pathology International. — 2009. — Vol. 59 — № 9. — P. 636–641.
152. *Lightfoot, N.* Diffuse large B-cell lymphoma/follicular lymphoma arising in a background of IgG4-related pachymeningitis / N. Lightfoot, R. Kalnins // Pathology. — 2013. — Vol. 45. — № 7. — P. 696–698.
153. *Lin, W.* Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients / W. Lin [et al.] // Rheumatology (Oxford). — 2015. — Vol. 54. — № 11. — P. 1982–1990.
154. *Lin, Y. H.* Adjunctive orbital radiotherapy for ocular adnexal IgG4-related disease: preliminary experience in patients refractory or intolerant to corticosteroid therapy / Y. H. Lin [et al.] // Ocular immunology and inflammation. — 2015. — Vol. 23. — № 2. — P. 162–167.
155. *Lindau, R. H.* Immunoglobulin G4-related sclerosing disease of the paranasal sinus / R. H. Lindau [et al.] // Head & Neck. — 2013. — Vol. 35. — № 10. — P. E321–E324.
156. *Lopes, J.* Autoimmune esophagitis: IgG4-related tumors of the esophagus / J. Lopes [et al.] // Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. — 2010. — Vol. 14. — № 6. — P. 1031–1034.
157. *Lowe, G. C.* Cutaneous manifestations of immunoglobulin G4-related disease: what dermatologists need to know / G. C. Lowe [et al.] // International journal of dermatology. — 2015. — Vol. 54. — № 4. — P. 377–382.
158. *Maehara, T.* Interleukin-21 contributes to germinal centre formation and immunoglobulin G4 production in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease / T. Maehara [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2012. — Vol. 71. — № 12. — P. 2011–2019.
159. *Maleszewski, J. J.* IgG4-related disease of the aortic valve: a report of two cases and review of the literature / J. J. Maleszewski [et al.] // Cardiovascular pathology: the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology. — 2015. — Vol. 24. — № 1. — P. 56–59.
160. *Marcolongo, R.* Immunosuppressive therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective analysis of 26 cases / R. Marcolongo [et al.] // American medical journal. — 2004. — Vol. 116. — № 3. — P. 194–197.
161. *Martinez, L. L.* Abundance of IgG4+ plasma cells in isolated reactive lymphadenopathy is no indication of IgG4-related disease / L. L. Martinez [et al.] // American journal of clinical pathology. — 2014. — Vol. 142. — № 4. — P. 459–466.
162. *Maruyama, S.* Immunoglobulin G4-related disease presenting as bilateral ovarian masses and mimicking advanced ovarian cancer / S. Maruyama [et al.] // The journal of obstetrics and gynaecology research. — 2016. — Vol. 42. — № 1. — P. 103–108.
163. *Masaki, Y.* Cutoff Values of Serum IgG4 and Histopathological IgG4+ Plasma Cells for Diagnosis of Patients with IgG4-Related Disease [электронный ресурс] / Y. Masaki [et al.] // International journal of rheumatology. — 2012. — Режим доступа: <http://www.hindawi.com/journals/ijr/2012/580814/>. — Загл. с экрана.
164. *Masaki, Y.* IgG4-related disease: diagnostic methods and therapeutic strategies in Japan / Y. Masaki [et al.] // Journal of Clinical and Experimental Hematopathology. — 2014. — Vol. 54. — № 2. — P. 95–101.
165. *Masaki, Y.* Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders / Y. Masaki [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2009. — Vol. 68. — № 8. — Р. 1310–1315.
166. *Matsui, S.* Immunoglobulin G4-related lung disease: clinicoradiological and pathological features / S. Matsui [et al.] // Respirology. — 2013. — Vol. 18. — № 3. — P. 480–487.
167. *Matsui, S.* Respiratory involvement in IgG4-related Mikulicz's disease / S. Matsui [et al.] // Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association. — 2012. — Vol. 22. — № 1. — P. 31–39.
168. *Matsumoto, Y.* A case of multiple immunoglobulin G4-related periarteritis: a tumorous lesion of the coronary artery and abdominal aortic aneurysm / Y. Matsumoto [et al.] // Human pathology. — 2008. — Vol. 39. — № 6. — P. 975–980.
169. *Matsuo, T.* Local recurrence as immunoglobulin G4 (IgG4)- related disease 10 years after radiotherapy to ocular adnexal extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue / T. Matsuo [et al.] // Journal of Clinical and Experimental Hematopathology. — 2011. — Vol. 51. — № 2. — P. 125–133.
170. *Mattoo, H.* Circulating Th2 memory cells in IgG4-related disease are restricted to a defined subset of subjects with atopy / H. Mattoo [et al.] // Allergy. — 2014. — Vol. 69. — № 3. — P. 399–402.
171. *Mattoo, H.* De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease / H. Mattoo [et al.] // The Journal of allergy and clinical immunology. — 2014. — Vol. 134. — № 3. — P. 679–687.
172. Members of the Criteria Committee for Autoimmune Pancreatitis JPS. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis // Suizo. — 2012. — № 27. — Р. 17–25.
173. *Mishra, K.* Idiopathic retroperitoneal fibrosis / K. Mishra [et al.] // The journal of urology. — 2015. — Vol. 193. — № 5. — P. 1657–1658.
174. *Miyata, K. N.* IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis Associated with Membranous Nephropathy in Two Patients: Remission after Administering a Combination of Steroid and Mizoribine [Электронный ресурс] / K. N. Miyata [et al.] // Case reports in nephrology. — 2014. — Режим доступа: http://www.hindawi.com/journals/crin/2014/678538/. — Загл. с экрана.
175. *Montironi, R.* Immunoglobulin G4-related disease in genitourinary organs: an emerging fibroinflammatory entity often misdiagnosed preoperatively as cancer / R. Montironi [et al.] // European urology. — 2013. — Vol. 64. — № 6. — P. 865–872.
176. *Moon, S. H.* Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study / S. H. Moon [et al.] // Gut. — 2008. — Vol. 57. — № 12. — P. 1704–1712.
177. *Morgan, W. S.* A clinicopathologic study of Mikulicz's disease / W. S. Morgan, B. A. Castleman // The American journal of pathology. — 1953. — Vol. 29. — № 3. — P. 471–503.
178. *Mori, E.* A case of IgG4-related mesenteritis / E. Mori [et al.] // Clinical journal of gastroenterology. — 2015. — Vol. 8. — № 6. — P. 400–405.
179. *Mori, K.* Pericardial Involvement in IgG4-related Disease / K. Mori [et al.] // Internal medicine (Tokyo, Japan). — 2015. — Vol. 54. — № 10. — P. 1231–1235.
180. *Moriyama, M.* The diagnostic utility of biopsies from the submandibular and labial salivary glands in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease / M. Moriyama [et al.] // International journal of oral and maxillofacial surgery. — 2014. — Vol. 43. — № 10. — P. 1276–1281.
181. *Moteki, H.* IgG4-related chronic rhinosinusitis: a new clinical entity of nasal disease / H. Moteki [et al.] // Acta Otolaryngologica. — 2011. — Vol. 131. — № 5. — P. 518–526.
182. *Mulholland, G. B.* Immunoglobulin G4-related diseases in the head and neck: a systematic review / G. B. Mulholland [et al.] // Journal of otolaryngology — head & neck surgery. — 2015. — Vol. 44. — № 1. — P. 24.
183. *Muskardin, T. W.* A 45-year-old man with flank pain and inability to ejaculate / T. W. Muskardin, E. Gertner // Arthritis care & research. — 2012. — Vol. 64. — № 4. — P. 616–622.
184. *Neild, G. H.* Hyper-IgG4 disease: report and characterisation of a new disease / G. H. Neild [et al.] // BMC medicine. — 2006. — № 4. — Р. 23.
185. *Nihal, M.* Detection of clonally restricted immunoglobulin heavy chain gene rearrangements in normal and lesional skin: analysis of the B cell component of the skin-associated lymphoid tissue and implications for the molecular diagnosis of cutaneous B cell lymphomas / M. Nihal, D. Mikkola, G. S. Wood // The Journal of molecular diagnostics: JMD. — 2000. — Vol. 2. — № 1. —   
     P. 5–10.
186. *Nirula, A.* What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype / A. Nirula [et al.] // Current opinion in rheumatology. — 2011. — Vol. 23. — № 1. — P. 119–124.
187. *Nishimori, I.* Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis: findings from a nationwide survey in Japan / I. Nishimori [et al.] // Pancreas. — 2006. — Vol. 32. — № 3. — P. 244–248.
188. *Nomura, Y.* A case of IgG4-related sclerosing mesenteritis / Y. Nomura [et al.] // Pathology, research and practice. — 2011. — Vol. 207. — № 8. — P. 518–521.
189. *Notohara, K.* Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases / K. Notohara [et al.] // The American journal of surgical pathology. — 2003. — Vol. 27. — № 8 — P. 1119–1127.
190. *Ochoa, E. R.* Marginal zone B-cell lymphoma of the salivary gland arising in chronic sclerosing sialadenitis (Küttner tumor) / E. R. Ochoa, N. L. Harris, B. Z. Pilch // The American journal of surgical pathology. — 2001. — Vol. 25. — № 12. — P. 1546–1550.
191. *Ohara, H.* Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis / H. Ohara [et al.] // Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences. — 2012. — № 19. — P. 536–542.
192. *Ohara, H.* Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: a Japanese cohort / H. Ohara [et al.] // Journal of gastroenterology and hepatology. — 2013. — Vol. 28. — № 7. — P. 1247–1251.
193. *Ohno, K.* Nasal manifestations of IgG4-related disease: A report of two cases / K. Ohno [et al.] // Auris, nasus, larynx. — 2015. — Vol. 42. — № 6. — P. 483–487.
194. *Ohshima, K.* The usefulness of infraorbital nerve enlargement on MRI imaging in clinical diagnosis of IgG4-related orbital disease / K. Ohshima, Y. Sogabe, Y. Sato // Japanese journal of ophthalmology. — 2012. — Vol. 56. — № 4. — P. 380–382.
195. *Ohta, N.* Roles of IL-17, Th1, and Tc1 cells in patients with IgG4-related sclerosing sialadenitis / N. Ohta [et al.] // The laryngoscope. — 2012. — Vol. 122. — № 10. — P. 2169–2174.
196. *Okazaki, K.* Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis / K. Okazaki [et al.] // Journal of gastroenterology. — 2014. — Vol. 49. — № 4. — P. 567–588.
197. *Okazaki, K.* Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal / Okazaki [et al.] // Journal of gastroenterology. — 2006. — Vol. 41. — № 7. — P. 626–631.
198. *Okazaki, K.* IgG4 cholangiopathy — Current concept, diagnosis, and pathogenesis / K. Okazaki [et al.] // Journal of hepatology. — 2014. — Vol. 61. — № 3. — P. 690–695.
199. *Ono, K.* Immunoglobulin G4-related sclerosing inflammatory pseudotumors presenting in the oral cavity / K. Ono [et al.] // Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. — 2012. — Vol. 70. — № 7. — P. 1593–1598.
200. *Ormond, J. K.* Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process / J. K. Ormond // The journal of urology. — 1948. — Vol. 59. — № 6. — P. 1072–1079.
201. *Otsuki, M.* Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis / M. Otsuki, J. B. Chung, K. Okazaki // Journal of gastroenterology. — 2008. — Vol. 43. — № 6. — P. 403–408.
202. *Oyama, T.* Multifocal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma associated with IgG4-related disease: a case report / T. Oyama [et al.] // Japanese journal of ophthalmology. — 2011. — № 55. — P. 304–306.
203. *Pace, C.* A rare case of IgG4-related sclerosing disease of the maxillary sinus associated with bone destruction / C. Pace, S. Ward // Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. — 2010. — Vol. 68. — № 10. — P. 2591–2593.
204. *Park, S. W.* Conference report: Korea-Japan symposium on autoimmune pancreatitis / S.W. Park [et al.] // Gut and liver. — 2008. — Vol. 2. — № 2. — P. 81–87.
205. *Paulus, Y. M.* IgG4-positive sclerosing orbital inflammation involving the conjunctiva: a case report / Y. M. Paulus [et al.] // Ocular immunology and inflammation. — 2012. — Vol. 20. — № 5. — P. 375–377.
206. *Pearson R. K.* Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? / R. K. Pearson [et al.] // Pancreas. — 2003. — Vol. 27. — № 1. — P. 1–13.
207. *Peikert, T.* Histopathologic Overlap between Fibrosing Mediastinitis and IgG4-Related Disease [Электронный ресурс] / T. Peikert [et al.] // International journal of rheumatology. — 2012. — Режим доступа: http://www.hindawi.com/journals/ijr/2012/207056/.— Загл. с экрана.
208. *Pelkmans, L. G.* Value of acute-phase reactants in monitoring disease activity and treatment response in idiopathic retroperitoneal fibrosis / L. G. Pelkmans [et al.] // Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association — European Renal Association. — 2012. — Vol. 27. — № 7. — P. 2819–2825.
209. *Perricone, G.* Hepatic involvement in IgG4-related disease: IgG4-hepatopathy and IgG4-autoimmune hepatitis / G. Perricone // Autoimmunity reviews. — 2015. — Vol. 14. — № 3. — P. 268.
210. *Prabhu, S. M.* IgG4-related disease with sinonasal involvement: a case series / S. M. Prabhu [et al.] // The Indian journal of radiology & imaging. — 2014. — Vol. 24. — № 2. — P. 117–120.
211. *Reder, L.* Clinical Manifestations of IgG4-Related Disease in the Pharynx: Case Series and Review of the Literature / L. Reder [et al.] // The Annals of otology, rhinology, and laryngology. — 2015. — Vol. 124. — № 3. — P. 173–178.
212. *Saeki, T.* The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease / T. Saeki [et al.] // Kidney international. — 2013. — Vol. 84. — № 4. — P. 826–833.
213. *Sandanayake N. S.* Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis / Sandanayake [et al.] // Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. — 2009. — Vol. 7. — № 10. — P. 1089–1096.
214. *Sasaki, T.* Immunoglobulin G4-related sclerosing disease mimicking invasive tumor in the nasal cavity and paranasal sinuses / T. Sasaki [et al.] // American journal of neuroradiology. — 2012. — Vol. 33. — № 2. — P. E19–E20.
215. *Sato, Y.* Association between IgG4-related disease and progressively transformed germinal centers of lymph nodes / Y. Sato [et al.] // Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. — 2012. — Vol. 25. — № 7. — P. 956–967.
216. *Sato, Y.* IgG4-producing marginal zone B-cell lymphoma / Y. Sato [et al.] // International journal of hematology. — 2008. — № 88. — P. 428–433.
217. *Sato, Y.* IgG4-Related Lymphadenopathy [Электронный ресурс] / Y. Sato, T. Yoshino // International journal of rheumatology. — 2012. — Режим доступа: http://www.hindawi.com/journals/ijr/2012/572539/. — Загл. с экрана.
218. *Sato, Y.* Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4-positive cells: a clinical and pathological analysis of six cases / Y. Sato [et al.] // Journal of clinical pathology. — 2010. — Vol. 63. — № 12. — P. 1084–1089.
219. *Sato, Y.* Ocular adnexal IgG4-producing mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma mimicking IgG4-related disease / Y. Sato [et al.] // Journal of clinical and experimental hematopathology. — 2012. — Vol. 52. — № 1. — P. 51–55.
220. *Sato, Y.* Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology / Y. Sato [et al.] // Pathology international. — 2008. — Vol. 58. — № 8. — Р. 465—470.
221. *Sato, Y.* Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease / Y. Sato [et al.] // Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. — 2009. — Vol. 22. — № 4. — P. 589–599.
222. *Scheel, P. J. Jr.* Retroperitoneal fibrosis: the clinical, laboratory, and radiographic presentation / P. J. Jr Scheel, N. Feeley // Medicine (Baltimore). — 2009. — Vol. 88. — № 4. — P. 202–207.
223. *Schiffenbauer, A. I.* IgG4-related disease presenting as recurrent mastoiditis / A. I. Schiffenbauer [et al.] // Laryngoscope. — 2012. — Vol. 122. — № 3. — P. 681–684.
224. *Seo, J.* A Case of Constrictive Pericarditis due to Immunoglobulin G4-Related Disease / J. Seo [et al.] // Korean circulation journal. — 2015. — Vol. 45. — № 2. — P. 161–164.
225. *Shimizu, Y.* Necessity of early intervention for IgG4-related disease-delayed treatment induces fibrosis progression / Y. Shimizu [et al.] // Rheumatology (Oxford). — 2013. — Vol. 52. — № 4. — P. 679–683.
226. *Shimosegawa,* *T.* International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology / T. Shimosegawa [et al.] // Pancreas. — 2011. — Vol. 40. — № 3. — P. 352–358.
227. *Shinoda, K.* Deforming arthropathy in a patient with IgG4-related systemic disease: comment on the article by Stone et al / K. Shinoda [et al.] // Arthritis care & research. — 2011. — Vol. 63. — № 1. — P. 172–174.
228. *Shiokawa, M.* Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis / M. Shiokawa [et al.] // The American journal of gastroenterology. — 2013. — Vol. 108. — № 4. — P. 610–617.
229. *Singh, K.* IgA deficiency and autoimmunity / K. Singh, C. Chang, M. E. Gershwin // Autoimmunity reviews. — 2014. — Vol. 13. — № 2. — P. 163–177.
230. *Sogabe, Y.* Location and frequency of lesions in patients with IgG4-related ophthalmic diseases / Y. Sogabe [et al.] // Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology. — 2014. — Vol. 252. — № 3. — P. 531–538.
231. *Stone, J. H.* IgG4-related disease / J. H. Stone, Y. Zen, V. Deshpande // The New England journal of medicine. — 2012. — Vol. 366. — № 6. — P. 539–551.
232. *Stone, J. H.* IgG4-related systemic disease and lymphoplasmacytic aortitis / J. H. Stone [et al.] // Arthritis and rheumatism. — 2009. — Vol. 60. — № 10. — P. 3139–3145.
233. *Stone, J. H.* Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations / J. H. Stone [et al.] // Arthritis and rheumatism. — 2012. — Vol. 64. — № 10 — P. 3061–3067.
234. *Stone, J. R.* Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease / J. R. Stone // Current opinion in rheumatology. — 2011. — Vol. 23. — № 1. — P. 88–94.
235. *Strehl, J. D.* 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. D. Strehl, A. Hartmann, A. Agaimy // Journal of clinical pathology. — 2011. — Vol. 64. — № 3. — P. 237–243.
236. *Sumimoto, K.* A proposal of a diagnostic algorithm with validation of International Consensus Diagnostic Criteria for autoimmune pancreatitis in a Japanese cohort / К. Sumimoto [et al.] // Pancreatology. — 2013. — Vol. 13. — № 3. — P. 230–237.
237. *Suzuki, M.* Nasal manifestations of immunoglobulin G4-related disease / M. Suzuki [et al.] // Laryngoscope. — 2013. — Vol. 123. — № 4. — P. 829–834.
238. *Svachova, M.* PCR analysis of immunoglobulin heavy chain and TCR gene rearrangements in diagnosis of lymphoproliferative disorders on formalin-fixed, paraffin-embedded tissues / M. Svachova, M. Tichy // Neoplasma. — 2008. — Vol. 55. — № 1. — P. 36–41.
239. *Tajima, M.* IgG4-related cardiovascular disorders / M. Tajima [et al.] // International heart journal. — 2014. — Vol. 55. — № 4. — P. 287–295.
240. *Takahashi, N.* Possible association between IgG4-associated systemic disease with or without autoimmune pancreatitis and non-Hodgkin lymphoma / N. Takahashi [et al.] // Pancreas. — 2009. — № 38. — P. 523–526.
241. *Takahashi, H.* The immunobiology and clinical characteristics of IgG4 related diseases / H. Takahashi [et al.] // Journal of autoimmunity. — 2012. — Vol. 39. — № 1–2. — P. 93–96.
242. *Takagi, D.* Otologic manifestations of immunoglobulin G4-related disease / D. Takagi, Y. Nakamaru, S. Fukuda // The Annals of otology, rhinology, and laryngology. — 2014. — Vol. 123. — № 6. — P. 420–424.
243. *Takano, K.* A clinical study of olfactory dysfunction in patients with Mikulicz's disease / K. Takano [et al.] // Auris, nasus, larynx. — 2011. — Vol. 38. — № 3. — P. 347–351.
244. *Takano, K.* A study of infraorbital nerve swelling associated with immunoglobulin G4 Mikulicz's disease / K. Takano [et al.] // Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association. — 2014. — Vol. 24. — № 5. — P. 798–801.
245. *Takano, K.* Evaluation of submandibular versus labial salivary gland fibrosis in IgG4-related disease / K. Takano [et al.] // Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association. — 2014. — Vol. 24. — № 6. — P. 1023–1025.
246. *Takei, H.* A case of multiple giant coronary aneurysms and abdominal aortic aneurysm coexisting with IgG4-related disease / H. Takei [et al.] // Internal medicine (Tokyo, Japan). — 2012. — Vol. 51. — № 8. — P. 963–967.
247. *Takeshima, K.* Clinicopathological features of Riedel's thyroiditis associated with IgG4-related disease in Japan / K. Takeshima [et al.] // Endocrine journal. — 2015. — Vol. 62. — № 8. — P. 725–731.
248. *Takeuchi, M.* T helper 2 and regulatory T-cell cytokine production by mast cells: a key factor in the pathogenesis of IgG4-related disease / M. Takeuchi [et al.] // Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. — 2014. — Vol. 27. — № 8. — P. 1126–1136.
249. *Tanaka, A.* Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan / A. Tanaka [et al.] // Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences. — 2014. — Vol. 21. — № 1. — P. 43–50.
250. *Tanaka, A.* Th2 and regulatory immune reactions contribute to IgG4 production and the initiation of Mikulicz disease / A. Tanaka [et al.] // Arthritis and rheumatism. — 2012. — Vol. 64. — № 1. — P. 254–263.
251. *Tokura, Y.* IgG4-related skin disease / Y. Tokura [et al.] // The British journal of dermatology. — 2014. — Vol. 171. — № 5. — P. 959–967.
252. *Tomiyama, T.* Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis / T. Tomiyama [et al.] // Journal of gastroenterology. — 2011. — Vol. 46. — № 5. — P. 696–704.
253. *Topazian, M.* Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis / M. Topazian [et al.] // Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. — 2008. — Vol. 6. — № 3. — P. 364–366.
254. *Tzou, M.* Retroperitoneal fibrosis / M. Tzou, D. J. Gazeley, P. J. Mason // Vascular medicine (London, England). — 2014. — Vol. 19. — № 5. — P. 407–414.
255. *Uchida, K.* Long-term outcome of autoimmune pancreatitis / K. Uchida [et al.] // Journal of gastroenterology. — 2009. — Vol. 44. — № 7. — P. 726–732.
256. *Ueno, K.* IgG4-related autoimmune pancreatitis involving the colonic mucosa / K. Ueno [et al.] // European journal of gastroenterology & hepatology. — 2008. — Vol. 20. — № 11. — P. 1118–1121.
257. *Uibu, T.* Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis / T. Uibu [et al.] // Lancet (London, England). — 2004. — Vol. 363. — № 9419. — P. 1422–1426.
258. *Umehara, H.* Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011 / H. Umehara [et al.] // Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association. — 2012. — Vol. 22. — № 1. — P. 21–30.
259. *Umekita, K.* Arthropathy with infiltrate IgG4-positive plasma cells in synovium / K. Umekita [et al.] // Rheumatology (Oxford). — 2012. — Vol. 51. — № 3. — P. 580–582.
260. *Umemura, T.* Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis / T. Umemura [et al.] // Journal of gastroenterology. — 2011. — Vol. 46. — Suppl. 1. — Р. 48–55.
261. *Umemura, T.* Immunoglobin G4-hepatopathy: association of immunoglobin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis / T. Umemura [et al.] // Hepatology. — 2007. — Vol. 46. — № 2. — P. 463–471.
262. *Vaillo, A.* Marginal zone B cell lymphoma of the parotid gland associated with epitelioid granulomas. Report of a case with fine needle aspiration / A. Vaillo, A. Gutierrer-Martin, C. Ballestin // Acta cytological. — 2004. — Vol. 48. — № 3. — P. 420–424.
263. *Vaglio, A.* Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial / A. Vaglio [et al.] // Lancet (London, England). — 2011. — Vol. 378. — № 9788. — P. 338–346.
264. *Vaglio, A.* Retroperitoneal fibrosis / A. Vaglio, C. Salvarani, C. Buzio // Lancet (London, England). — 2006. — Vol. 367. — № 9506. — P. 241–251.
265. *van Bommel, E. F.* Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation / E. F. van Bommel [et al.] // Medicine (Baltimore). — 2009. — Vol. 88. — № 4. — P. 193–201.
266. *van Bommel, E. F.* Long-term renal and patient outcome in idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with prednisone / E. F. van Bommel [et al.] // American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. — 2007. — Vol. 49. — № 5. — P. 615–625.
267. *van der Vliet, H. J.* Multiple pseudotumors in IgG4-associated multifocal systemic fibrosis / H. J. van der Vliet, R. M. Perenboom [et al.] // Annals of internal medicine. — 2004. — Vol. 141. — № 11. — Р. 896–897.
268. *van Heerde, M. J.* A comparative study of diagnostic scoring systems for autoimmune pancreatitis / van Heerde [et al.] // Pancreas. — 2014. — Vol. 43. — № 4. — P. 559–564.
269. *Venkataraman, G.* Marginal zone lymphomas involving meningeal dura: possible link to IgG4-related diseases / G. Venkataraman [et al.] // Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. — 2011. — Vol. 24. — № 3. — P. 355–366.
270. *Voulgarelis, M.* Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjögren's syndrome: risks, management, and prognosis / M. Voulgarelis, H. M. Moutsopoulos // Rheumatic diseases clinics of North America. — 2008. — Vol. 34. — № 4. — P. 921–933.
271. *Wallace, Z. S.* IgG4-related disease and hypertrophic pachymeningitis / Z. S. Wallace [et al.] // Medicine (Baltimore). — 2013. — Vol. 92. — № 4. — P. 206–216.
272. *Wallace, Z. S.* IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients / Z. S. Wallace [et al.] // Arthritis & rheumatology. — 2015. — Vol. 67. — № 9. — P. 2466–2475.
273. *Wallace, Z. S.* Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations / Z. S. Wallace [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2015. — Vol. 74. — № 1. — P. 190–195.
274. *Watanabe, T.* Clinical features of a new disease concept, IgG4-related thyroiditis / T. Watanabe [et al.] // Scandinavian journal of rheumatology. — 2013. — Vol. 42. — № 4. — P. 325–330.
275. *Wu, A.* Rituximab for the treatment of IgG4-related orbital disease: experience from five cases / A. Wu [et al.] // Eye (London). — 2015. — Vol. 29. — № 1. — P. 122–128.
276. *Yamamoto, M.* Are Sjögren's syndrome and IgG4-related disease able to coexist? / M. Yamamoto, H. Takahashi, Y. Shinomura // Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association. — 2015. — Vol. 25. — № 6. — P. 970–971.
277. *Yamamoto, M.* Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome / M. Yamamoto [et al.] // Rheumatology (Oxford, England). — 2005. — Vol. 44. — № 2. — P. 227–234.
278. *Yamamoto, M.* Everyday clinical practice in IgG4-related dacryoadenitis and/or sialadenitis: results from the SMART database / M. Yamamoto [et al.] // Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association. — 2015. — Vol. 25. — № 2. — P. 199–204.
279. *Yamamoto, M.* Identification of relapse predictors in IgG4-related disease using multivariate analysis of clinical data at the first visit and initial treatment / M. Yamamoto [et al.] // Rheumatology (Oxford, England). — 2015. — Vol. 54. — № 1. — P. 45–49.
280. *Yamamoto, M.* Mechanisms and assessment of IgG4-related disease: lessons for the rheumatologist / M. Yamamoto, H. Takahashi, Y. Shinomura // Nature reviews. Rheumatology. — 2014. — Vol. 10. — № 3. — P. 148–159.
281. *Yamamoto, M.* Mikulicz's disease and systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS) / M. Yamamoto [et al.] // Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. — 2008. — Vol. 31. — № 1. — Р. 1–8.
282. *Yamamoto, M.* Risk of malignancies in IgG4-related disease / M. Yamamoto [et al.] // Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association. — 2012. — Vol. 22. — № 3. — P. 414–418.
283. *Yamamoto, M.* Validation of the comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease in a SMART registry / M. Yamamoto [et al.] // Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association. — 2015. — № 3. — P. 1–3.
284. *Yamamoto, M.* Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases / M. Yamamoto [et al.] // Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association. — 2012. — Vol. 22. — № 3. — P. 419–425.
285. *Yi, E. S.* Pathologic manifestations of Immunoglobulin(Ig)G4-related lung disease / E. S. Yi [et al.] // Seminars in diagnostic pathology. — 2012. — Vol. 29. — № 4. — P. 219–225.
286. *Yilmaz, S.* FDG PET/CT in monitoring treatment of retroperitoneal fibrosis / S. Yilmaz [et al.] // Revista española de medicina nuclear e imagen molecular. — 2012. — Vol. 31. — № 6. — P. 338–339.
287. *Yonekawa, T.* A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan / T. Yonekawa [et al.] // Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. — 2014. — Vol. 85. — № 7. — P. 732–739.
288. *Yu, W. K.* Ocular adnexal IgG4-related disease: clinical features, outcome, and factors associated with response to systemic steroids / W. K. Yu [et al.] // Japanese journal of ophthalmology. — 2015. — Vol. 59. — № 1. — P. 8–13.
289. *Zamboni, G.* Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens / G. Zamboni [et al.] // Virchows Archive. — 2004. — Vol. 445. — № 6. — P. 552–563.
290. *Zambruno, G.* Rituximab immunotherapy in pemphigus: therapeutic effects beyond   
     B-cell depletion / G. Zambruno, L. Borradori // The Journal of investigative dermatology. — 2008. — Vol. 128. — № 12. — P. 2745–2747.
291. *Zen, Y.* IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases / Y. Zen [et al.] // The American journal of surgical pathology. — 2009. — Vol. 33. — № 12. — P. 1886–1893.
292. *Zen, Y.* Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4-related disease / Y. Zen [et al.] // Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. — 2007. — Vol. 20. — № 8. — Р. 884–894.
293. *Zen, Y.* Retroperitoneal and aortic manifestations of immunoglobulin G4-related disease / Y. Zen, S. Kasashima, D. Inoue // Seminars in diagnostic pathology. — 2012. — Vol. 29. — № 4. — P. 212–218.
294. *Zen, Y.* Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4 / Y. Zen [et al.] // The American journal of surgical pathology. — 2009. — Vol. 33. — № 12. — P. 1833–1839.
295. *Zhang, J.* Characterizing IgG4-related disease with ¹⁸F-FDG PET/CT: a prospective cohort study / J. Zhang [et al.] // European journal of nuclear medicine and molecular imaging. — 2014. — Vol. 41. — № 8. — P. 1624–1634.

**ПРИЛОЖЕНИЯ**

*Приложение 1*

**Алгоритм комплексной диагностики IgG4-связанного заболевания**

******

*Приложение 2*

**Когорты пациентов с IgG4-связанным заболеванием в различных странах мира**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | D. Inoue et al., 2015 [96] | M. Yamamoto et al.,2014 [280] | C. Campo-chiaro et al., 2016 [23] | A. Fernandez- Codina et al., 2015 [60] | M. Ebbo et al., 2012 [58] | Z. S. Wallace et al., 2015 [272] | Chen H et al., 2014 [32] | W. Lin et al., 2015 [153] |
| Страна | Япония | Япония | Италия | Испания | Франция | США | Китай | Китай |
| Число пациентов | N = 235 | N = 122 | N = 41 | N = 55 | N = 25 | N = 125 | N = 28 | N = 118 |
| Локализация IgG4-СЗ:  - сиалоаденит  - дакриоаденит  - АИП 1-го типа  - РПФ / периаортит  - почки  - легкие  - лимфоузлы | 34 %  23 %  60 %  20 %  23 %  13 %  14 % | 100 %  100 %  38,6 %  20 %  22,9 %  8,6 %  – | 19,5 %  4,9 %  41,5 %  19,5 %  2,4 %  2,4 %  12,2 % | 16 %  15 %  16 %  27 %  7 %  9 %  2 % | 44 %  12 %  52 %  32 %  44 %  12 %  76 % | 28 %  22,4 % (орб)  19,2 %  18,4 %  12 %  17,6 %  27,2 % | 79 %  46 %  32 %  11 %  11 %  4 %  43 % | 64,4 %  50,8 %  38,1 %  26,3 %  24,6 %  27,1 %  65,3 % |
| Анализируемый временной период | 8 лет | 6 лет 9 мес. | ретроспективно | ретроспективно / проспективно | ретроспективно | 4 года 9 мес. | 17 мес. | проспективно 3 года |
| Соотношение мужчины : женщины | 189 : 46  (4 : 1) | 62 : 60  (1,03 : 1) | 26 : 15  (1,9 : 1) | 38 : 17  (2,2 : 1) | 2,6 : 1 | 76 : 49  (1,5 : 1) | 1,8 : 1 | 82 : 36  (2,3 : 1) |
| Средний возраст пациентов | 67 лет  (35-86) | 64,5 ± 11,9 лет | 62 года | 53 года | – | 55,2 ± 13,9 лет  (24–83 лет) | – | 53,1 ± 13,6 лет |
| Средний возраст дебюта | - | 58,7 ± 12,6 лет  (23-81 лет) | – | – | 58 лет  (24–83 лет) | 50,3 ± 14,9 лет (12–82) | 51,5 лет (24–73 лет) | – |
| Среднее время до диагноза | - | – | 11 мес.  (2–26 мес.) | – | 45,6 мес. | – | 20,4 мес.  (1–72 мес.) | – |
| Среднее время наблюдения | 37 мес. | 52 мес. | 36 мес. | 23 мес. | 60,4 мес. (4–224 мес.) | – | 6,3 мес.  (2–13 мес.) | – |
| Системное течение | 58 % | 61,4 % | 36,6 % | 47,3 % | 88 % | 62 % | 93 % | 78,8 % |
| Атопические заболевания | – | ХРС 12 %,  БА 11 %,  лекарственная аллергия 7 % | 30 % | – | 24 % | – | 57 % | 61,9 % |
| Гипергаммаглобулинемия | – | 6,6 % | 36 % | – | 80 % | – | 71 % | – |

*Окончание приложения 2*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатели | D. Inoue et al., 2015 [96] | M. Yamamoto et al.,2014 [280] | C. Campo-chiaro et al., 2016 [23] | A. Fernandez- Codina et al., 2015 [60] | M. Ebbo et al., 2012 [58] | Z. S. Wallace et al., 2015 [272] | Chen H et al., 2014 [32] | W. Lin et al., 2015 [153] |
| ↑IgG4 сыворотка | 88 % | 95,1 % | 73 % | – | 100 % (критерий включения) | 51,4 % | 100 % (критерий включения) | 97,5 % |
| ↑IgЕ сыворотка | – | 30,3 % | 67 % | – | 2/5 (40 %) | – | 8/8 (100 %) | – |
| ↓комплемента | – | 33,6 % | – | – | 9/16 (56 %) | 25 % | – | – |
| Эозинофилия (в крови) | – | – | 22 % | – | – | – | 39 % | – |
| ↑СРБ | – | – | 63 % | – | 56 %  (> 10 мг/л) | 40 % | 25 % | – |
| Лечение:  - ГК  - ГК + БПВП (при рецидиве / неэфективности / нежелательных эффектах)  - ритуксимаб | 69 %  0  0 | 92,1 %  9 %  3,4 % | 87 %  41,5 %  2,5 % | 85,5 %  34,5 %  5,5 % | 92 %  48 %  12 % | – | 93 %  68 % | – |
| Режим терапии ГК | поддерживающая терапия > 3 года | поддерживающая терапия > 3 года | снижение дозы в течение 6 месяцев до полной отмены | снижение дозы в течение 4–11 месяцев до полной отмены | – | – | – | – |
| ГК средняя поддерживающая доза | 2,5–5 мг в сутки длительно | 4,8 мг в сутки длительно | – | 7,5 мг в сутки (21 % пациентов) | – |  |  |  |
| Частота ремиссии | 100 % | 73,8 % | 70 % | – | 90 % | 86 % | – | – |
| Частота рецидивов (на лечении) | 24 % | 11,5 % в год | 58,5 % | 38,5 % | – | 77 % | – | – |
| Число онкологических заболеваний | 15 % | 7,4 % | – | 5,4 % | – | – | – | – |