

## Клинико-лабораторная характеристика IgG4-связанного заболевания и алгоритм его диагностики

Е.В. Сокол<sup>1</sup>, В.И. Васильев<sup>1</sup>, С.Г. Пальшина<sup>1</sup>, Н.В. Кокосадзе<sup>2</sup>, Н.А. Пробатова<sup>2</sup>, А.М. Ковригина<sup>3</sup>, Т.Н. Сафонова<sup>4</sup>, Е.Б. Родионова<sup>1</sup>, И.В. Гайдук<sup>5</sup>, Е.И. Селифанова<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия;

<sup>5</sup>ГБОУ ВПО «Московский государственный стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>6</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

### Резюме

**Цель:** предложить алгоритм диагностики IgG4-связанного заболевания (IgG4-C3).

**Материалы и методы.** Одноцентровое ретроспективное исследование, в которое включено 52 пациента с IgG4-C3. Диагноз верифицирован гистологически и иммуногистохимически. Из 52 пациентов 48 лечились медикаментозно. Лечение проводилось по одной из схем (на фоне низких доз пероральных глюкокортикоидов): монотерапия ритуксимабом (РТМ); монотерапия циклофосфамидом (ЦФ); комбинированная терапия РТМ и ЦФ.

**Результаты.** Средний возраст пациентов составил 47,4±15,9 года, средний возраст дебюта заболевания 43,9±16,0 лет. Медиана времени с момента дебюта до постановки диагноза – 24 мес. Наиболее часто поражались слезные (63,5%), слюнные (46,2%) железы, легкие (48%), лимфатические узлы (34,6%) и забрюшинное пространство (17,3%). В клинической картине преобладали жалобы на увеличение органов, а не на снижение их функции. Наличие болевого синдрома характерно для пациентов с ретроперитонеальным фиброзом. У 56,8% пациентов с IgG4-связанным сиало- и/или дакриoadенитом имелась ассоциация с поражением ЛОР-органов. У 4 (7,7%) пациентов IgG4-C3 сочеталось с онкологическим заболеванием, в том числе с MALT-лимфомой слезных желез. Необратимые поражения органов как исход IgG4-C3 были у 15,4% пациентов. Основными лабораторными отклонениями у пациентов с IgG4-C3 были повышение скорости оседания эритроцитов (38,5%), эозинофилия в крови (9,6%), иммунологические нарушения (повышение уровня общего IgG и IgG4 сыворотки, повышение IgE, выявление антинуклеарных антител, ревматоидного фактора и снижение уровня компонентов комплемента). Уровень IgG4 >1,35 г/л повышен у 88% пациентов и положительно коррелировал с числом пораженных органов (коэффициент корреляции Спирмена 0,39, критерий Стьюдента,  $p=0,0056$ ). Наличие моноклональной секреции в сыворотке крови и наличие В-клеточной клональности в ткани выявлено у 4 (23,5%) из 17 исследованных, однако они не всегда сочетались у одного пациента.

**Заключение.** На основании анализа клинико-лабораторных проявлений IgG4-C3 предложен алгоритм диагностики данного заболевания, который улучшит выявление и качество обследования пациентов с подозрением на IgG4-C3.

*Ключевые слова:* IgG4-связанное заболевание, IgG4-связанный сиалоаденит, IgG4-связанный дакриoadенит, ретроперитонеальный фиброз, диагностический алгоритм, моноклональная секреция, MALT-лимфома.

*Для цитирования:* Сокол Е.В., Васильев В.И., Пальшина С.Г. и др. Клинико-лабораторная характеристика IgG4-связанного заболевания и алгоритм его диагностики. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (5): 40–48. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000236

## Clinical and laboratory characteristics of IgG4-related disease and its diagnostic algorithm

E.V. Sokol<sup>1</sup>, V.I. Vasilyev<sup>1</sup>, S.G. Palshina<sup>1</sup>, N.V. Kokosadze<sup>2</sup>, N.A. Probatova<sup>2</sup>, A.M. Kovrigina<sup>3</sup>, T.N. Safonova<sup>4</sup>, E.B. Rodionova<sup>1</sup>, I.V. Gaiduk<sup>5</sup>, E.I. Selifanova<sup>6</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Health Ministry of Russia, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>National Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Research Institute of eye diseases, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

<sup>6</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

**Aim:** to propose diagnostic algorithm of IgG4-related disease (IgG4-RD).

**Materials and methods.** One center retrospective research. 52 pts with IgG4-RD were included. The diagnosis was proved histologically and immunohistochemically. 48 out of 52 pts received treatment. Treatment included one of the following schemes (along with low oral glucocorticoids): rituximab monotherapy, cyclophosphamide monotherapy or their combination.

**Results.** The mean age was 47.4±5.9 years, the mean age of the disease onset was 43.9±16.0 years. Median time before the diagnosis was 24 months. The most often sites of IgG4-RD were lacrimal (63.5%), salivary (46.2%) glands, lungs (48%), lymph nodes (34.6%) and retroperitoneum (17.3%). In clinical picture the leading complain was organ enlargement, but not its dysfunction. Pain was characteristic for retroperitoneum localization. In 56.8% of pts with IgG4-related syalo- and/or dacryoadenitis there was association with ear-nose-throat organs affection. In 4 pts (7.7%) IgG4-RD was combined with some malignant disease, including MALT-lymphoma of lacrimal glands. Irreversible organ damage as an IgG4-RD outcome had 15.4% of pts. The main laboratory markers of IgG4-RD were ESR elevation (38.5%), blood eosinophilia (9.6%), immunological disturbances (serum total IgG and IgG4 elevation, IgE elevation, antinuclear antibodies, rheumatoid factor detection, hypocomplementemia). Serum IgG4 level >1.35 g/l was elevated in 88% of pts and correlated with the number of affected organs (Spearman correlation coefficient 0.39, Student's test,  $p=0.0056$ ). Monoclonal serum secretion and B-cell clonality in the tissue was detected in 4 (23.5%) out of 17 pts, but not all of them had both signs.

**Conclusion.** Based on the analysis of clinical and laboratory characteristics of IgG4-RD a diagnostic algorithm was proposed that enhances the detection and examination of the patients with suspected IgG4-RD.

*Keywords: IgG4-related disease, IgG4-related sialoadenitis, IgG4-related dacryoadenitis, retroperitoneal fibrosis, diagnostic algorithm, monoclonal secretion, MALT-lymphoma.*

*For citation: Sokol E.V., Vasilyev V.I., Palshina S.G., et al. Clinical and laboratory characteristics of IgG4-related disease and its diagnostic algorithm. Therapeutic Archive. 2019; 91 (5): 40–48. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000236*

АИП – аутоиммунный панкреатит  
ГК – глюкокортикоиды  
ИГХ – иммуногистохимическое исследование  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
ОУЖ – околоушные железы  
ПЖ – поджелудочная железа  
ПЧЖ – подчелюстная слюнная железа  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РПФ – ретроперитонеальный фиброз

РТМ – ритуксимаб  
РФ – ревматоидный фактор  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРБ – С-реактивный белок  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ЦФ – циклофосфамид  
ANA – антинуклеарные антитела  
Ig – иммуноглобулины  
IgG4-C3 – IgG4-связанное заболевание

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) — системное иммунопосредованное заболевание, проявляющееся появлением опухолеподобных фибровоспалительных очагов в различных органах и тканях, повышением IgG4 в сыворотке у большинства больных и выраженной инфильтрацией пораженных тканей IgG4<sup>+</sup> плазматическими клетками [1, 2]. Поражения органов могут возникать синхронно или метахронно, имеется склонность к полиорганному поражению [2]. Истинная частота данного заболевания не известна, однако по сути оно является орфанным. В настоящий момент в мире описано несколько тысяч пациентов с данной патологией, половина из которых – пациенты с аутоиммунным панкреатитом (АИП) 1-го типа [3]. Наибольшее число пациентов (более 70%) – из азиатских стран (Япония, Корея, Тайвань, Китай), однако в последние годы появилось много описаний из Европы и Северной Америки.

В настоящий момент описаны IgG4-связанные поражения более чем 37 органов и систем, что определяет разнообразие клинической картины и сложности в диагностике данного заболевания [2]. Однако диагностические трудности связаны не только с полиморфностью клинических проявлений, но и с неспецифичностью повышения IgG4 в сыворотке и тканях, которое может встречаться при некоторых других

воспалительных, аутоиммунных, инфекционных и онкологических заболеваниях [4, 5]. Учитывая опухолеподобный характер поражений, пациентам с IgG4-C3 нередко ставится ошибочный диагноз злокачественной опухоли и проводятся тяжелые, часто калечащие, хирургические вмешательства, в то время как IgG4-C3 хорошо поддается терапии иммуносупрессантами, хотя схемы лечения IgG4-C3 в настоящий момент недостаточно разработаны [6].

В связи с широким спектром поражений при IgG4-C3 с ним может столкнуться в своей практике врач фактически любой специальности. Учитывая системный характер заболевания, наличие иммунных нарушений у пациентов, в настоящий момент не до конца известных, и необходимость назначения иммуносупрессантов, участие ревматолога в курации этих пациентов абсолютно необходимо.

**Цель работы:** предложить алгоритм диагностики IgG4-C3.

## Материалы и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование, в которое включено 52 пациента с IgG4-C3, поступивших на амбулаторное и/или стационарное обследование и лечение в НИИР им. В.А. Насоновой в период с января 2011 по декабрь 2015 г. Большинство пациентов направлены в НИИР им. В.А. Насоновой на консультацию по поводу увеличения слюнных и/или слезных желез. Диагноз IgG4-C3 устанавливался на основании универсальных диагностических критериев Н. Umehara и соавт.: наличие увеличения органа и/или его дисфункция; повышение IgG4 сыворотки >135 мг/дл; наличие в ткани лимфоузла плазматической инфильтрации с соотношением IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup> плазматических >40% [7]. Помимо этого, согласно консенсусу по морфологической диагностике IgG4-C3 во всех случаях требовалось наличие хотя бы двух гистологических критериев, характерных для IgG4-C3 (фиброз, лимфоузла плазматический инфильтрат, флебит, эозинофилия в ткани) [1]. Критерии включения в исследование: наличие биопсийного материала для проведения гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования; соответствие диагнозу достоверного, предполагаемого (probable) или вероятного (possible) IgG4-C3 по критериям Н. Umehara 2011 г.; наличие не менее

### Сведения об авторах:

*Васильев Владимир Иванович* – д.м.н., проф., в.н.с. лаб. интенсивных методов терапии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

*Пальшина Светлана Геннадьевна* – к.м.н., м.н.с. лаб. интенсивных методов терапии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

*Кокосадзе Наталия Валерьевна* – к.м.н., врач патологоанатомического отделения ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

*Пробатова Наталия Александровна* – д.б.н., в.н.с. отд. патологической анатомии опухолей ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

*Ковригина Алла Михайловна* – д.б.н., проф., зав. патологоанатомического отделения ФГБНУ «ГНЦ» Минздрава России

*Сафонова Татьяна Николаевна* – к.м.н., в.н.с. отд. терапии офтальмологии и офтальмофармакологии ФГБНУ «НИИ глазных болезней»

*Родионова Екатерина Борисовна* – к.м.н., врач-стоматолог ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

*Селифанова Елена Ивановна* – к.м.н., врач-стоматолог, доцент каф. терапевтической стоматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

*Гайдук Игорь Викторович* – к.м.н., доцент каф. хирургии полости рта ГБОУ ВПО «МГСМУ им. А.И. Евдокимова»

### Контактная информация:

*Сokol Евгения Владимировна* – к.м.н., н.с. лаб. интенсивных методов терапии ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», тел.: 8(926)563-83-93, e-mail: name.sokol@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2191-9361

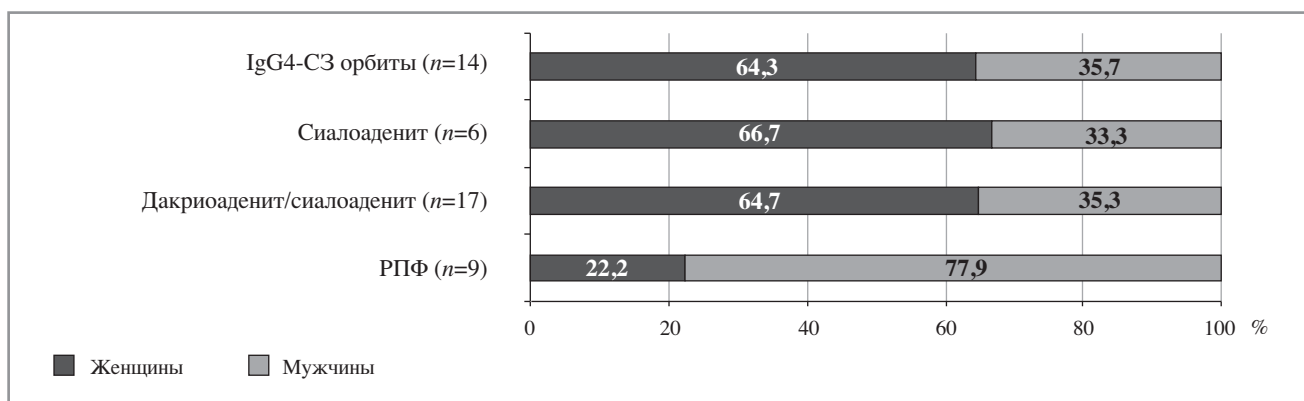


Рис. 1. Демографические показатели в подгруппах пациентов по локализациям IgG4-C3.

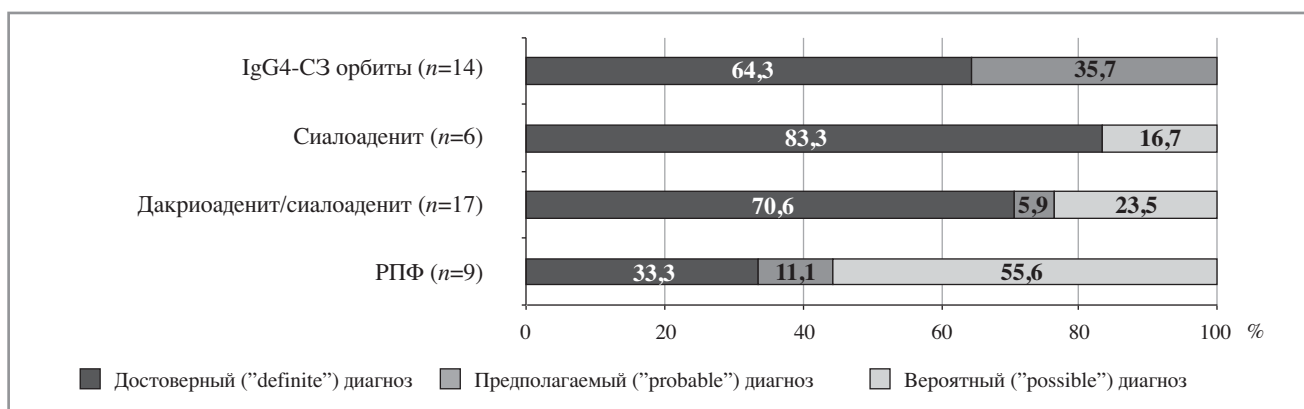


Рис. 2. Структура диагнозов IgG4-C3 (в %) в подгруппах пациентов по основным локализациям согласно универсальным диагностическим критериям Н. Umehara (2011).

двух гистологических критериев IgG4-C3; исключение других заболеваний, которые могут протекать с повышением IgG4 в сыворотке и ткани; наличие стандартного письменного согласия на обследование и лечение [2, 5, 8].

У 16 (30,7%) из 52 пациентов биопсийный материал получен в результате орбитотомии, у 18 (34,6%) из 52 – в результате инцизионной биопсии слюнной и/или слезной железы с применением малоинвазивных хирургических техник, у 2 (3,8%) из 52 – в результате эксцизионной биопсии подчелюстной слюнной железы (ПЧЖ), у 12 (21,2%) из 52 – в результате лапаротомии/лапароскопии (биопсия забрюшинной клетчатки и поджелудочной железы – ПЖ), медиастинотомии/медиастинотомии или торакотомии. Биопсию лимфоузлов проводили 4 (7,7%) из 52 пациентов, биопсию псевдотумора носа – 1 (1,9%) пациентке из 52. Все хирургические вмешательства, за исключением инцизионных биопсий слюнных и слезной желез, проводились в специализированных хирургических стационарах.

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-C3 [мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) орбит].

Клинико-лабораторные исследования включали общеклинический анализ крови, биохимическое исследование крови, электрофорез белков сыворотки крови и общий анализ. Иммунологическая диагностика включала определение

антинуклеарного фактора методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием в качестве субстрата Нер-2 клеток человека («ImmoDiagnosics», США); антител к SS-A/Ro, SS-B/La, ANCA screen методом иммуноферментного анализа; ревматоидный фактор (РФ), иммуноглобулин (Ig) М, С-реактивный белок (СРБ), С3 и С4, IgG, IgG4, IgA, IgE иммунонефелометрическим методом на анализаторе BNProSpec («Siemens», Германия). Иммунохимические исследования белков сыворотки и мочи (электрофорез белков в геле агарозы с денситометрией электрофореграмм, иммунофиксацией моноспецифическими антисыворотками к тяжелым и легким цепям) проводились некоторым пациентам для выявления моноклональной секреции. Пациенты проходили полное стоматологическое обследование (сиалометрия, сиалография, биопсия малой слюнной железы нижней губы), офтальмологическое обследование (проведение стимулированного теста Ширмера, проба Норна, окрашивания эпителия роговицы флюоресцеином и бенгальским розовым).

Гистологическое и ИГХ исследование биоптатов ткани пораженных органов с обязательной окраской на IgG, IgG4, CD138, κ и λ легкие цепи (иммунопероксидазным методом) проводили на базе отдела патологической анатомии опухолей человека ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и/или на базе патологоанатомического отделения ФГБУ «ГНЦ» Минздрава России.

Определение В-клеточной клональности по свежемороженой ткани и/или парафиновым блокам определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) по реаранжировкам генов IgVH и в отдельных случаях по реаранжировкам легких цепей иммуноглобулина (Vκ-Jκ) на

базе лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «ГНЦ» Минздрава России.

В НИИР им. В.А. Насоновой 48 из 52 пациентов лечились медикаментозно, четверо от терапии отказались. Лечение проводилось по одной из схем: монотерапия ритуксимабом (РТМ); монотерапия циклофосфамидом (ЦФ); комбинированная терапия РТМ и ЦФ. При любой схеме лечения в большинстве случаев пациенты получали одновременно низкие дозы пероральных глюкокортикоидов (ГК; 2,5–5 мг в сутки в преднизолоновом эквиваленте).

**Определение.** 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-СЗ. Системным мы считали поражение двух и более органов.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программ MS Excel 2013 и R 3.2.2. Двухвыборочные сравнения количественных переменных проводились с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. При сравнении частот применялся точный критерий Фишера. Для оценки взаимосвязи количественных переменных использовался коэффициент корреляции Спирмена, а для оценки его значимости – критерий Стьюдента.

## Результаты

Учитывая специфику ревматологического стационара, большинство пациентов в нашей когорте составили пациенты с поражением слюнных и/или слезных желез и брюшинным фиброзом, поэтому для удобства характеристики и сравнения пациентов нами выделены 4 подгруппы: пациенты с поражением органов орбит, изолированным сиалоаденитом, сочетанием сиалоаденита/дакриоаденита и ретроперитонеальным фиброзом (РПФ). Из 52 включенных в исследование пациентов 57,7% составляли женщины (соотношение мужчин и женщин 22:30, или 0,73:1), только в подгруппе пациентов с РПФ преобладали лица мужского пола (рис. 1).

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

**Установленные диагнозы.** Диагноз достоверного (definite) IgG4-СЗ установлен 33 (63,5%) из 52 пациентов, предполагаемого (probable) IgG4-СЗ – 9 (17,3%) из 52 пациентов, вероятного (possible) IgG4-СЗ – 10 (19,2%) из 52 пациентов. Структура диагнозов в основных подгруппах пациентов по локализации IgG4 представлена на рис. 2.

**Клиническая характеристика больных.** У большинства пациентов было поражение двух и более органов [39 (75%) из 52 пациентов], три и более органов поражено у 23 (44%) пациентов. Наиболее часто поражались слезные [33 (63,5%) из 52 пациентов] и слюнные [24 (46,2%) из 52 пациентов] железы, легкие [25 (48%) из 52 пациентов], лимфатические узлы [18 (34,6%) из 52 пациентов] и брюшинное пространство [9 (17,3%) из 52 пациентов]. Все локализации поражений при IgG4-СЗ в нашей группе пациентов представлены на рис. 3. При РПФ только у 2 из 9 пациентов наблюдались очаги IgG4-СЗ за пределами брюшинной клетчатки. По данным УЗИ орбит из 33 пациентов дакрио-



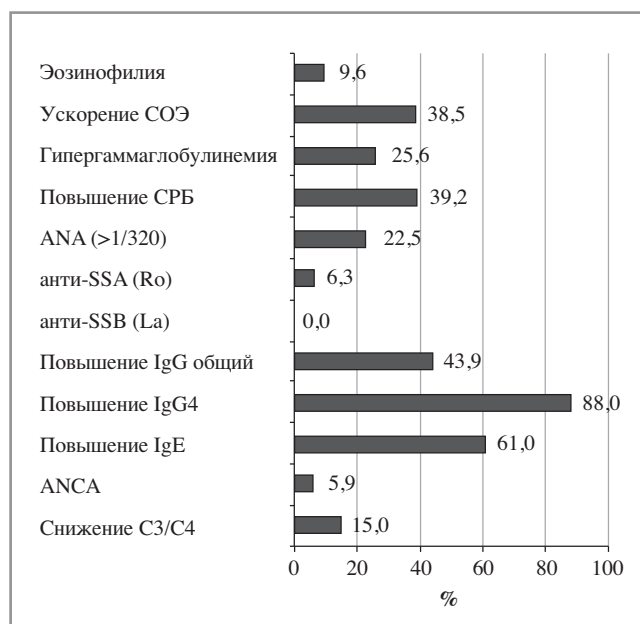
Рис. 3. Частота различных локализаций IgG4-СЗ у пациентов исследуемой группы (n=52).

аденит выявлен у 32 (97%), миозит экстраокулярных мышц – у 31 (94%), поражение ретробульбарной клетчатки – у 5 (15,1%) пациентов.

Большинство пациентов в нашем исследовании имели манифестное течение IgG4-СЗ и только у 3 (5,8%) пациентов оно обнаружено случайно при плановом обследовании (2 пациента с РПФ и 1 пациентка с АИП 1-го типа). Медиана времени до постановки диагноза IgG4-связанного воспаления орбиты составила 36 [15,5; 75] мес. Диагноз РПФ устанавливался в среднем через 4,5 (от 3 до 12) мес от момента возникновения первых жалоб. У 6 (66,6%) из 9 пациентов на момент диагностики РПФ имелись признаки гидронефротической трансформации почек.

Наиболее часто заболевание дебютировало с припухлостью век [19 (36,5%) из 52 пациентов], увеличения слюнных желез [14 (26,9%) из 52 пациентов], увеличения лимфатических узлов [8 (15,4%) из 52 пациентов], назальных жалоб [16 (30,8%) из 52 пациентов]. Наличие упорного болевого синдрома, чаще боль внизу спины и животе, было основным проявлением РПФ и всегда являлось поводом для обращения к врачу. Обращает на себя внимание, что жалобы пациентов с поражением орбит связаны в основном с увеличением органов орбиты (припухлость век, экзофтальм), а не со снижением функции этих органов (т.е. снижение слезопродукции) или болью и ограничением подвижности глазных яблок. Снижение слезопродукции, по данным стимулированного теста Ширмера, выявлено у 20 из 29 обследованных пациентов (в 31 глазу, т.е. не у всех снижение слезопродукции было двусторонним), причем в 6 из 31 случая это наблюдалось после удаления всей или части слезной железы. Только 2 из 9 пациентов с жалобами на ощущение сухости и «песка» в глазах имели объективное подтверждение снижения слезопродукции. Положительная проба Норна  $\leq 10$  с отмечена у 5 пациентов (на 8 глазах), при этом признаков эпителиопатии роговицы не было ни у одного из них.

В нашем исследовании слюнные железы увеличены у 24 (46,2%) из 52 пациентов, при этом у 17 (70,8%) из них имелось рентгенологически подтвержденное поражение орбиты (по данным УЗИ орбит и/или МРТ). Практически у всех



**Рис. 4. Основные лабораторные отклонения у пациентов с IgG4-C3.**

пациентов были увеличены ПЧЖ [22 (91,7%) из 24 пациентов], увеличение околушных желез (ОУЖ) выявлено у 16 (66,7%) из 24 пациентов, видимое увеличение подъязычных и малых слюнных желез у 1 (4,2%) из 24 пациентов. Самой частой жалобой пациентов с поражением слюнных желез было их увеличение [21 (87,5%) из 24 пациентов], в абсолютном большинстве случаев не сопровождавшееся значимой сухостью рта. Жалобы на сухость рта присутствовали у 1/4 пациентов с сиалоаденитом (6 из 24 пациентов), у всех из них были поражены ПЧЖ. По данным сиалометрии у 27 пациентов средний объем слюны составил 3,2±2,1 мл за 5 мин, снижение саливации менее 2,5 мл за 5 мин после стимуляции раствором лимонной кислоты получено у 11 (40,7%) из 27 пациентов. Среди пациентов с жалобами на сухость рта снижение саливации при объективном обследовании выявлено лишь у 2 из 6 пациентов (в одном случае сиалометрия не проводилась).

Самой частой жалобой у пациентов с РПФ была боль в спине/животе [6 (66,7%) из 9 пациентов], иногда с иррадиацией в нижние конечности и мошонку, у 2 (28,5%) пациентов из 7 наблюдалось гидроцеле, у одного пациента – асимметричный отек нижних конечностей и запоры.

Во всей группе в целом достаточно часто встречались общеконституциональные нарушения: лихорадка [у 10 (19,2%) из 52 пациентов], в основном субфебрильная, умеренное похудание [8 (15,4%) из 52 пациентов], слабость [9 (17,3%) из 52 пациентов], частота которых нарастала по мере прогрессии заболевания. Лихорадка быстро исчезала на фоне глюкокортикоидной (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.

В исследуемой группе больных часто встречались отоларингологические жалобы [22 (44,3%) из 52 пациентов], причем все из них, кроме одного случая, были у пациентов с IgG4-связанным поражением орбит и/или сиалоаденитом и встречались у 21 (56,8%) из 37 пациентов с IgG4-связанным сиало- и/или дакриоденитом. У большинства пациентов [16 (72,7%) из 22 пациентов] назальные жалобы были

в дебюте IgG4-C3 и часто предшествовали его развитию за много лет. Ведущей жалобой была заложенность носа (51,4%), далее шли снижение обоняния (19%) и наличие прозрачного отделяемого из носа (16%).

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

Поражения ЛОР-органов встречались у 22 (42,3%) из 52 пациентов исследуемой группы. За исключением 1 случая изолированного поражения носоглотки поражения ЛОР-органов сочетались с IgG4-C3 орбит (дакриоденитом, миозитом) и/или сиалоаденитом [встречались у 21 (56,8%) из 37 пациентов].

Бронхиальная астма присутствовала у 5 (9,6%) из 52 пациентов. Во всех случаях астма сочеталась с поражениями носа и/или параназальных синусов и за несколько лет предшествовала манифестации IgG4-C3.

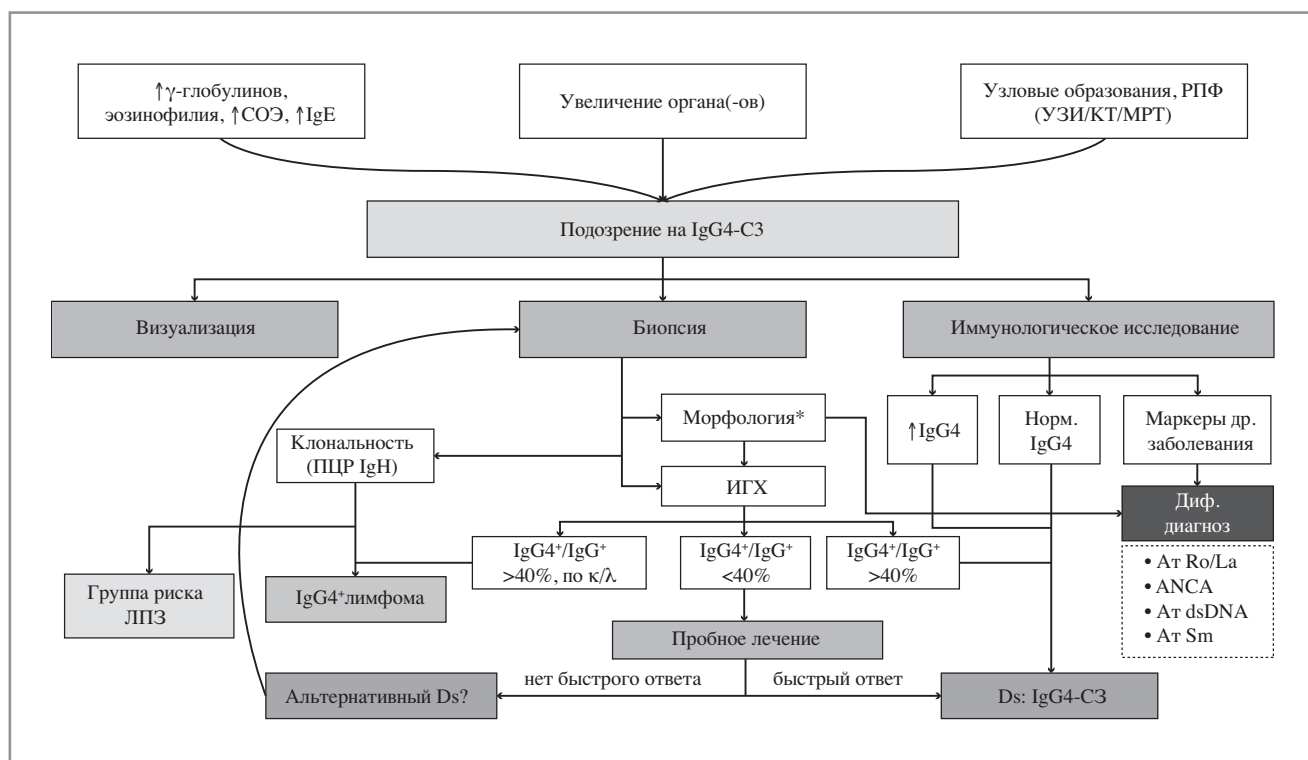
*Злокачественные опухоли и лимфопролиферация у пациентов с IgG4-C3.* В нашем исследовании 4 (7,7%) пациентов имели злокачественные образования: в 1 случае за много лет предшествовавшее диагнозу IgG4-C3 (рак молочной железы), 2 случая одновременного выявления с диагнозом IgG4-C3 [астроцитарная глиома головного мозга (grade III), MALT-лимфома слезной железы], в 1 случае через 4,5 года после диагноза (рак желудка) [8].

Другими частыми сочетанными патологиями были сахарный диабет 2-го типа/нарушение толерантности к глюкозе у 8 (15,4%) пациентов и аутоиммунный тиреоидит Хашимото у 6 (11,5%) пациентов.

*Осложнения IgG4-C3.* Чаше всего осложнения встречались у пациентов с РПФ: у 6 (66,7%) из 9 пациентов на момент диагностики заболевания имелись признаки гидронефротической трансформации почек, у 2 из 6 – двусторонняя.

Необратимые поражения органов как исход IgG4-C3 имелись у 4 (15,4%) из 52 пациентов (2 случая разрушения костей позвоночника, 2 случая атрофии почки, в 1 случае потребовавшей нефрэктомии), а в 10 (19,2%) из 52 случаев являлись результатом хирургического вмешательства (5 удаленных слезных желез, 4 удаленные ПЧЖ, 1 удаление части легкого). У 2 из 52 пациентов с неполным ответом на терапию IgG4-C3 присутствовал хронический болевой синдром (боль в области глаза и головная боль у пациентов с поражением орбиты).

*Данные лабораторного обследования.* За исключением отдельных пациентов все отклонения в клиническом и биохимическом анализе крови были слабо или умеренно выражены. Повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) выявлено у 20 (38,5%) из 52 пациентов, для пациентов с повышением СОЭ >20 мм/ч средний уровень составил 42±18 мм/ч. Небольшая эозинофилия наблюдалась у 5 (9,6%) из 52 пациентов, медиана абсолютного количества эозинофилов у них составила 0,65±0,08×10<sup>9</sup>/л, у 2 пациентов эозинофилия сочеталась с аллергическими заболеваниями, бронхиальной астмой и повышением уровня IgE. Основные лабораторные отклонения у пациентов с IgG4-C3 представлены на рис. 4. Наиболее частыми иммунологическими отклонениями у пациентов с IgG4-C3 в нашей когорте пациентов было повышение в сыворотке уровня общего IgG и IgG4, повышение IgE, а также выявление антинуклеарных антител (ANA), РФ и снижение уровня компонентов комплемента. Уровень IgG4 более 1 нормы (>1,35 г/л) был повышен у 88% пациентов, а более 2 норм – у 60% пациентов. Медиана IgG4 сыворотки составила 345 мг/дл (3,45 [2,1;



**Рис. 5. Диагностический алгоритм IgG4-C3.** \* Необходимо наличие не менее 2 «больших» гистологических критерия IgG4-C3: 1) лимфоплазмочитарный инфильтрат; 2) муароподобный фиброз; 3) облитерирующий флебит. Дополнительные признаки: эозинофилия в ткани.

11,4] г/л). Уровень IgG4 в сыворотке положительно коррелировал с числом пораженных органов (коэффициент корреляции Спирмена 0,39,  $p=0,0056$ , критерий Стьюдента). Интересно отметить, что уровень IgG4 сыворотки  $<135$  мг/дл в нашем исследовании встречался только у пациентов с изолированным поражением орбит. Уровень IgG4 в сыворотке не коррелировал с уровнем IgE ( $p=0,7357$ , критерий Стьюдента для корреляции Спирмена).

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

Наличие моноклональной секрета в сыворотке крови выявлено в 4 (23,5%) из 17 исследованных случаев. В-клеточная клоналность в ткани методом ПЦР по реаранжировке генов тяжелых и при необходимости легких цепей иммуноглобулинов определялась также у 17 пациентов, у 4 (23,5%) из них выявлена клоналность. Признаки В-клеточной клоналности у 3 пациентов имелись как в ткани, так и в сыворотке крови. Ни в одном случае патоморфологического подтверждения злокачественных лимфопролиферативных заболеваний не получено.

**Алгоритм диагностики IgG4-C3.** Большинство пациентов с IgG4-C3 к моменту обращения к ревматологу имеют уже достаточно длительный анамнез заболевания и направляются к нему в связи с приобретением заболеванием системного течения или с поражением орбит и/или слюнных желез для проведения дифференциальной диагностики с болезнью Шегрена, а также в связи с выявлением иммунологических нарушений. На основании проведенной работы мы

разработали алгоритм комплексной диагностики IgG4-C3 (рис. 5).

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-C3.

Всем пациентам с подозрением на IgG4-C3 проводится иммунологический анализ крови с определением уровня IgG4 и других иммуноглобулинов сыворотки. Полный объем необходимых лабораторных исследований определяется лечащим врачом/консультантом в каждом конкретном случае в зависимости от особенностей клинической картины заболевания.

Визуализационные методы играют важную роль в постановке диагноза IgG4-C3. Выявление определенных особенностей рентгенологической картины (например, типичная картина при УЗИ слюнных желез, выявление «сосискообразного» увеличения ПЖ, симптома «ободка» при КТ/МРТ в диагностике АИП 1-го типа и др.) уже на этапе неинвазивной диагностики позволяет заподозрить диагноз IgG4-C3, а также выбрать оптимальное место для проведения биопсии.

Центральная роль в диагностике IgG4-C3 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<sup>+</sup> клетками, обнаружение классических гистологических черт IgG4-C3 имеет ключевое значение, кроме того, на стадии гистологического исследования проводится дифференциальный диагноз с опухолевыми поражениями, гранулематозными заболеваниями, можно заподозрить гематологическое заболевание (например, гистиоцитоз или лимфому). При

проведении патоморфологического исследования во всех случаях рекомендуется определять В-клеточную клональность воспалительного инфильтрата в ткани в ходе ИГХ исследования и молекулярного исследования (методом ПЦР).

На основании комбинации клинических, иммунологических и патоморфологических признаков формулируется соответствующий диагноз: достоверное, вероятное или предполагаемое IgG4-C3 (согласно универсальным критериям диагностики IgG4-C3 Н. Umehara и соавт.) или устанавливается диагноз другого заболевания [7].

Мы считаем, что пробное лечение является хорошим диагностическим инструментом в диагностически трудных случаях, когда не удается поставить диагноз IgG4-C3 по критериям Н. Umehara, но имеются типичные проявления IgG4-C3 (по локализации, по клиническому течению, по рентгенологическим характеристикам), и по данным биопсии пораженного органа выявлены классические гистологические признаки IgG4-C3 и исключены другие заболевания (в первую очередь онкологические).

## Обсуждение

IgG4-C3 является редким, патогенетически малоизвестным и по-прежнему недостаточно известным широкому кругу медицинских специалистов заболеванием. В русскоязычной литературе описания пациентов с IgG4-C3 единичны, присутствует значительная терминологическая путаница, а крупные обзоры современной литературы по этой проблеме отсутствуют. Медиана времени от момента дебюта заболевания до постановки диагноза IgG4-C3 составила по всей исследуемой группе пациентов 24 [6; 60] мес, а в случае дакриoadенита/поражения орбиты диагноз IgG4-C3 устанавливается значительно позже — в нашем исследовании в среднем через 55 мес с момента дебюта (медиана 36 [15,5; 75] мес).

За последние годы появился ряд работ, описывающих когорты пациентов с IgG4-C3 в различных странах мира [9–17]. Наше исследование первое в России, которое дает клиничко-лабораторную характеристику особенностей пациентов с IgG4-C3 и предлагает диагностический алгоритм данного заболевания для специалистов широкого терапевтического профиля. Диагноз всем пациентам устанавливали строго в соответствии с международными рекомендациями по диагностике IgG4-C3, что делает возможным адекватное сравнение полученных результатов с данными международных исследований. Наше исследование имеет ограничения в связи с особенностью набора пациентов, учитывая узкопрофильную ревматологическую специализацию НИИР им. В.А. Насоновой. Так, в нашем исследовании поражения орбит встречались значительно чаще, чем в большинстве описанных когорт [9, 10, 13, 14]. Кроме того, нам практически не встретились пациенты с АИП 1-го типа, хотя, по данным М. Yamamoto и соавт., в регистре SMART пациентов с дакриoadенитом/сиалоаденитом частота сочетанных IgG4-связанных поражений ПЖ составляет 39% [18].

Диагностика IgG4-C3 в настоящий момент строится на универсальных диагностических критериях Н. Umehara и соавт., центральное место в которых занимает выявление гиперсекреции IgG4 в сыворотке крови и ткани [7]. Однако известно, что до 40% пациентов с гистологически верифицированным IgG4-C3 могут иметь нормальный уровень IgG4 в сыворотке, а секреция IgG4 в ткани встречается и при других заболеваниях [4, 5, 19, 20]. В предложенном нами диагностическом алгоритме, основанном на международных критериях диагностики IgG4-C3, мы особенно подчеркнули необходимость тщательной оценки наличия

типичных гистологических признаков IgG4-C3 (муароподобный фиброз, лимфоплазмодитарный инфильтрат, облитерирующий флебит) и возможность применения «пробной» терапии в сложных и спорных диагностических случаях, в том числе при недиагностическом количестве IgG4<sup>+</sup> клеток в ткани. «Пробное» лечение входит в качестве основного или дополнительного критерия диагностики АИП 1-го типа [21–23]. По нашему мнению, оно может использоваться в качестве диагностического инструмента и при других локализациях IgG4-C3, однако его применение, безусловно, требует осторожного и взвешенного подхода и должно применяться опытным врачом, имеющим опыт лечения пациентов с IgG4-C3.

Поражения легких и лимфоузлов при IgG4-C3 являются частой находкой, однако эти случаи сложны для дифференциальной диагностики в связи с крайним разнообразием форм поражения (рентгенологических паттернов при поражении легких и морфологических типов при поражении лимфоузлов) [24, 25]. Учитывая эти особенности, в настоящий момент существует консенсус, что лимфоузел, несмотря на то, что является органом-мишенью, не должен использоваться для патоморфологического подтверждения диагноза IgG4-C3. Следует проводить биопсию экстранодальных очагов.

В своем исследовании мы столкнулись с отдельными крайне редкими и нетипичными формами IgG4-C3. Так, у 2 пациентов наблюдался дебют IgG4-C3 с деструкции позвонков. На сегодняшний день имеются немногочисленные описания костно-деструктивных поражений при IgG4-C3, в основном все локализованные в костях черепа [26–33]. Нам известно описание лишь одного случая в англоязычной литературе пациента с IgG4-связанным псевдотумором спинномозгового канала с разрушением грудного позвонка [34]. Вероятнее всего, в наших наблюдениях разрушение позвонков также было результатом распространения инфильтрата из окружающих тканей.

Патоморфологическое исследование является важнейшим компонентом диагноза IgG4-C3. В нашем исследовании у большого числа пациентов (70%) выявлено формирование фолликулоподобных лимфоидных структур, т.е. MALT-ткани, которая может являться морфологическим субстратом для формирования экстранодальных лимфом MALT-типа [35].

Связь IgG4-C3 с возникновением лимфом в настоящий момент широко обсуждается. В нашем исследовании признаки В-клеточной клональности в ткани и/или сыворотке крови имели 1/4 больных, а также выявлен случай MALT-лимфомы слезной железы на фоне IgG4-C3 [8]. Пациенты, у которых выявляются молекулярные признаки В-клеточной клональности в ткани, но нет гистологического подтверждения лимфомы, безусловно, находятся в группе риска развития злокачественных лимфопролиферативных заболеваний и требуют более тщательного наблюдения.

## Заключение

Результаты нашего исследования подтверждают данные о том, что уровень IgG4 сыворотки положительно коррелирует с числом пораженных органов [20, 36]. В связи с этим пациенты с высокими значениями IgG4 сыворотки нуждаются в тщательном всестороннем обследовании и включении в план обследования скинтиграфического исследования с <sup>67</sup>Ga или, по возможности, ПЭТ с <sup>18</sup>F-ФДГ, комбинированной с КТ.

Что касается жалоб пациентов с IgG4-связанным поражением орбит и/или слюнных желез, в абсолютном боль-

шинстве случаев они связаны с увеличением размера органов, а не с нарушением их функции. Даже при снижении салива и/или слезопродукции тяжелых симптомов сухости (сухого кератоконъюнктивита, изменений слизистой оболочки рта) не наблюдается. Учитывая крайне редкое выявление анти-SSA(Ro) и отсутствие анти-SSB(La) антител у пациентов с IgG4-C3, а также отсутствие признаков паренхиматозного паротита при сиалографии, дифференциальный диагноз с болезнью Шегрена в большинстве случаев не представляет значительных затруднений. Однако следует учитывать, что у пациентов с IgG4-C3 может наблюдаться массивная лимфоидная инфильтрация в малых слюнных железах, что дополнительно обосновывает включение в план

обследования больных сиалографии. В то же время в 2014 г. появилось описание нескольких пациентов, у которых сочетаются иммунологические признаки обоих заболеваний и которые удовлетворяли диагностическим критериям как болезни Шегрена, так и IgG4-C3 [37]. 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.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del Castillo C, Forcione DG, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012 Sep;25(9):1181-92. doi: 10.1038/mod.pathol.2012.72
- Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet*. 2015 Apr 11;385(9976):1460-71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60720-0
- Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, Stone JH. The clinical spectrum of IgG4-related disease. *Autoimmun Rev*. 2014 Dec;13(12):1203-10. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.013
- Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):14-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204907
- Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol*. 2011 Mar;64(3):237-43. doi: 10.1136/jcp.2010.085613
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH. Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jul;67(7):1688-99. doi: 10.1002/art.39132
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb;22(1):21-30. doi: 10.1007/s10165-011-0571-z
- Сокол Е.В., Васильев В.И., Ковригина А.М., Сафонова Т.Н., Насонов Е.Л. Связанное с IgG4 заболевание и В-клеточная клоновая лимфоидная пролиферация: описание двух клинических случаев и обзор литературы. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):77-84 [Sokol EV, Vasilyev VI, Kovrigina AM, Safonova TN, Nasonov EL. IgG4-related disease and clonal B-cell lymphoid proliferation: Description of two clinical cases and a review of literature. *Therapeutic Archive*. 2015;87(12):77-84 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh.2015871277-84
- Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, Okumura K, Toshima F, Toyama J, Minami T, Matsui O, Gabata T, Zen Y. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Apr;94(15):e680. doi: 10.1097/MD.0000000000000680
- Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Mechanisms and assessment of IgG4-related disease: lessons for the rheumatologist. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Mar;10(3):148-59. doi: 10.1038/nrrheum.2013.183
- Campochiaro C, Ramirez GA, Bozzolo EP, Lanzillotta M, Berti A, Baldissera E, Dagna L, Praderio L, Scotti R, Tresoldi M, Roveri L, Mariani A, Balzano G, Castoldi R, Doglioni C, Sabbadini MG, Della-Torre E. IgG4-related disease in Italy: clinical features and outcomes of a large cohort of patients. *Scand J Rheumatol*. 2016;45(2):135-45. doi: 10.3109/03009742.2015.1055796
- Fernández-Codina A, Martínez-Valle F, Pinilla B, López C, DeTorres I, Solans-Laqué R, Fraile-Rodríguez G, Casanovas-Martínez A, López-Dupla M, Robles-Marhuenda Á, Barragán-González MJ, Cid MC, Prieto-González S, Brito-Zerón P, Cruces-Moreno MT, Fonseca-Aizpuru E, López-Torres M, Gil J, Núñez-Fernández MJ, Pardos-Gea J, Salvador-Cervelló G. IgG4-Related Disease: Results from a Multicenter Spanish Registry. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Aug;94(32):e1275. doi: 10.1097/MD.0000000000001275
- Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Sève P, Hamidou M, Andres E, Burtsey S, Chiche L, Serratrice J, Longy-Boursier M, Ruivard M, Haroche J, Godeau B, Beucher AB, Berthelot JM, Papo T, Pennaforte JL, Benyamine A, Jourde N, Landron C, Roblot P, Moranne O, Silvain C, Granel B, Bernard F, Veit V, Mazodier K, Bernit E, Rousset H, Boucraut J, Boffa JJ, Weiller PJ, Kaplanski G, Aucouturier P, Harlé JR, Schleinitz N. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine (Baltimore)*. 2012 Jan;91(1):49-56. doi: 10.1097/MD.0b013e3182433d77
- Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, Stone JH. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Sep;67(9):2466-75. doi: 10.1002/art.39205
- Chen H, Lin W, Wang Q, Wu Q, Wang L, Fei Y, Zheng W, Fei G, Li P, Li YZ, Zhang W, Zhao Y, Zeng X, Zhang F. IgG4-related disease in a Chinese cohort: a prospective study. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(1):70-4. doi: 10.3109/03009742.2013.822094
- Lin W, Lu S, Chen H, Wu Q, Fei Y, Li M, Zhang X, Tian X, Zheng W, Leng X, Xu D, Wang Q, Shen M, Wang L, Li J, Wu D, Zhao L, Wu C, Yang Y, Peng L, Zhou J, Wang Y, Sha Y, Huang X, Jiao Y, Zeng X, Shi Q, Li P, Zhang S, Hu C, Deng C, Li Y, Zhang S, Liu J, Su J, Hou Y, Jiang Y, You X, Zhang H, Yan L, Zhang W, Zhao Y, Zeng X, Zhang F, Lipsky PE. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Nov;54(11):1982-90. doi: 10.1093/rheumatology/kev203
- Chen Y, Zhao JZ, Feng RE, Shi JH, Li XM, Fei YY, Shi Y, Zhang W, Zhang FC. Types of Organ Involvement in Patients with Immunoglobulin G4-related Disease. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Jul 5;129(13):1525-32. doi: 10.4103/0366-6999.184459
- Yamamoto M, Yajima H, Takahashi H, Yokoyama Y, Ishigami K, Shimizu Y, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Takano K, Yamashita K, Hashimoto M, Keira Y, Honda S, Abe T, Suzuki Y, Mukai M, Himi T, Hasegawa T, Imai K, Shinomura Y. Everyday clinical practice in IgG4-related dacryoadenitis and/or sialadenitis: results from the SMART database. *Mod Rheumatol*. 2015 Mar;25(2):199-204. doi: 10.3109/14397595.2014.950036



19. Hart PA, Smyrk TC, Chari ST. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis without IgG4 tissue infiltration or serum IgG4 elevation: IgG4-related disease without IgG4. *Mod Pathol*. 2015 Feb;28(2):238-47. doi: 10.1038/modpathol.2014.91
20. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della Torre E, Lee H, Kulikova M, Deshpande V, Pillai S, Stone JH. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):190-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205233
21. Fragoulis GE, Moutsopoulos HM. IgG4 syndrome: old disease, new perspective. *J Rheumatol*. 2010 Jul;37(7):1369-70. doi: 10.3899/jrheum.100.383
22. Holubec T, Laco J, Holubcova Z, Vojacek J, Dominik J, Steiner I, Harrer J. Repair of thoracic aortic aneurysm due to noninfectious aortitis. *J Card Surg*. 2012 Mar;27(2):199-204. doi: 10.1111/j.1540-8191.2011.01399.x
23. Members of the Criteria Committee for Autoimmune Pancreatitis JPS. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis. *Suizo*. 2012;27:17-25.
24. Inoue D, Zen Y, Abo H, Gabata T, Demachi H, Kobayashi T, Yoshikawa J, Miyayama S, Yasui M, Nakanuma Y, Matsui O. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology*. 2009 Apr;251(1):260-70. doi: 10.1148/radiol.2511080.965
25. Ferry J. IgG4-related lymphadenopathy and IgG4-related lymphoma: moving targets. *Diagnostic Histopathology*. 2013;19(4):128-39.
26. Alt JA, Whitaker GT, Allan RW, Vaysberg M. Locally destructive skull base lesion: IgG4-related sclerosing disease. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2012;3(1):e41-5. doi: 10.2500/ar.2012.3.0026
27. Bittencourt AG, Pereira LV, Cabral F Jr, Halang Fde S, Gonçalves Mde C, Bento RF. IgG4-related sclerosing disease of the temporal bone. *Otol Neurotol*. 2013 Apr;34(3):e20-1. doi: 10.1097/MAO.0b013e31827f1948
28. Gutiérrez Santamaría J, Romagosa Pérez-Portabella C, Mogedas Vegara A, Bordonaba Leiva S, Masiá Gridilla J, Pamiás Romero J, Bescós Afín C. Locally destructive mandibular pseudotumor as a manifestation of immunoglobulin G4-related disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014 Aug;118(2):e40-3. doi: 10.1016/j.oooo.2014.01.023
29. Lindau RH, Su YB, Kobayashi R, Smith RB. Immunoglobulin G4-related sclerosing disease of the paranasal sinus. *Head & Neck*. 2013;35(10):321-4. https://doi.org/10.1002/hed.23175
30. Ono K, Shiiba M, Yoshizaki M, Ogawara K, Ishihara T, Yonemori Y, Oide T, Uzawa K, Nakatani Y, Tanzawa H. Immunoglobulin G4-related sclerosing inflammatory pseudotumors presenting in the oral cavity. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Jul;70(7):1593-8. doi: 10.1016/j.joms.2011.07.017
31. Pace C, Ward S. A rare case of IgG4-related sclerosing disease of the maxillary sinus associated with bone destruction. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Oct;68(10):2591-3. doi: 10.1016/j.joms.2009.07.073
32. Prabhu SM, Yadav V, Irodi A, Mani S, Varghese AM. IgG4-related disease with sinonasal involvement: a case series. *Indian J Radiol Imaging*. 2014 Apr;24(2):117-20. doi: 10.4103/0971-3026.134384
33. Della-Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, Deshpande V, Krause D, Song P, Pillai S, Stone JH. IgG4-related midline destructive lesion. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1434-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205187
34. Rumalla K, Smith KA, Arnold PM. Immunoglobulin G4-related epidural inflammatory pseudotumor presenting with pulmonary complications and spinal cord compression: case report. *J Neurosurg Spine*. 2017 Jun;26(6):688-93. doi: 10.3171/2016.11.SPINE16924
35. Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjögren's syndrome: risks, management, and prognosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008 Nov;34(4):921-33, viii. doi: 10.1016/j.rdc.2008.08.006
36. Khosroshahi A, Cheryk LA, Carruthers MN, Edwards JA, Bloch DB, Stone JH. Brief Report: spuriously low serum IgG4 concentrations caused by the prozone phenomenon in patients with IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Jan;66(1):213-7. doi: 10.1002/art.38193
37. Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Are Sjögren's syndrome and IgG4-related disease able to coexist? *Mod Rheumatol*. 2015;25(6):970-1. doi: 10.3109/14397595.2014.948950

Поступила 06.02.2019