

# IgG4-связанное заболевание: что мы знаем 20 лет спустя

Е.В. Сокол

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

## Аннотация

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) – системное иммуноопосредованное фибровоспалительное заболевание с опухолеподобным характером поражений органов, характеризующееся характерной патоморфологической картиной и гиперсекрецией IgG4 в сыворотке и тканях большинства пациентов. Как отдельная нозологическая единица IgG4-C3 сформировалось лишь в начале 2000 г. В обзоре рассматривается эволюция взглядов на этиологию и патогенез заболевания, подходы к его диагностике, классификации и лечению.

*Ключевые слова:* IgG4-связанное заболевание, диагностические критерии, классификационные критерии, патогенез, CD4+ цитотоксические Т-лимфоциты, плазмбласты, злокачественные новообразования, лимфома, аллергия, абатацепт, ритуксимаб.

*Для цитирования:* Сокол Е.В. IgG4-связанное заболевание: что мы знаем 20 лет спустя. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (5): 104–109. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000632

## IgG4-related disease: what do we know after 20 years

E.V. Sokol

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

IgG4-related disease is immunomediated fibroinflammatory condition, characterized by tumefactive lesions in different organs with distinctive pathomorphological features and IgG4 hypersecretion in serum and tissues in the majority of patients. IgG4-RD has been established as a separate clinical in the early 2000s. In the review we focus on the evolution of views on etiopathogenesis of the disease, therapeutic and diagnostic options and classification of the disease.

*Key words:* IgG4-related disease, diagnostic criteria, classification criteria, pathogenesis, CD4+ T cytotoxic cells, plasmablasts, malignancy, lymphoma, allergy, abatacept, rituximab.

*For citation:* Sokol E.V. IgG4-related disease: what do we know after 20 years. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (5): 104–109. DOI: 10.26442/00403660.2020.05.000632

АИП – аутоиммунный панкреатит

ГК – глюкокортикоиды

ИЛ – интерлейкин

ПБ – плазмбласты

Тфх – Т-фолликулярные хелперы

ХРС – хронический риносинусит

ЦТЛ – цитотоксические Т-лимфоциты

IgG4 – иммуноглобулин G 4-го подкласса

IgG4-C3 – IgG4-связанное заболевание

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) – иммуноопосредованное заболевание, склонное к системному течению, характеризуется возникновением опухолеподобных очагов в одном или нескольких органах, возникающих синхронно или метакронно, за счет фибровоспалительных изменений с гиперсекрецией иммуноглобулина G 4-го подкласса (IgG4) в тканях и/или сыворотке крови [1, 2]. История IgG4-C3 как самостоятельной нозологии началась только в XXI в. с установления Н. Намапо и соавт. связи склерозирующего аутоиммунного панкреатита (АИП) с гиперсекрецией IgG4 [3]. Понятие о системности заболевания начало складываться только с 2003 г., когда описаны внепанкреатические поражения при АИП. Постепенно стали накапливаться публикации с описанием новых случаев и локализаций, исследователи обратили внимание, что даже в разных органах морфологические изменения однотипны и представлены фибровоспалительными изменениями с особым муароподобным паттерном фиброза и гиперсекрецией IgG4. Оказалось, что некоторые давно известные «идиопатические» фибровоспалительные заболевания, такие как болезнь Микулича, опухоль Кюттнера, тиреоидит Риделя, болезнь Ормонда, также принадлежат к спектру IgG4-C3. Важнейшим достижением на пути исследования IgG4-C3 явилась разработка общих принципов номенклатуры и диагностики IgG4-C3 в начале 2010-х годов, что позволило выйти на новый уровень изучения и понимания заболевания, возникла возможность систематизации и сравнения результатов разных исследователей [4–6].

На сегодняшний день IgG4-C3 описано практически во всех органах и тканях, включая синовию, твердую мозговую оболочку, репродуктивные органы, артерии разных калибров, сердце и прочее, однако многое, в первую очередь иммунопатогенез заболевания, остается неясным [2]. Большое разнообразие локализаций обуславливает крайнее разнообразие клинических проявлений и трудности в диагностике заболевания. Поражение каждого отдельного органа характеризуется определенными клиническими особенностями и может иметь некоторые специфические морфологические черты, поэтому каждой отдельной локализации можно было бы посвятить многостраничный обзор. Подробный анализ иммунологических аспектов заболевания и отдельных органных поражений не является целью этого обзора. Мы хотели отразить скорее эволюцию взглядов на это заболевание, на некоторые его иммунные механизмы развития и подходы к диагностике и лечению.

## Эпидемиология

Истинная частота IgG4-C3 не известна. Эпидемиологические и демографические данные доступны из анализа национальных регистров и одноцентровых когорт пациентов. Вероятно, среди больных азиатского и неазиатского происхождения существуют различия между частотой развития IgG4-C3, возрастом дебюта и конкретными органными поражениями [7]. Определенные данные доступны только по

АИП 1-го типа по отчетам группы исследователей министерства здравоохранения Японии, которая публиковала соответствующие отчеты с 2002 по 2016 г. По их данным встречаемость АИП 1-го типа в Японии на 2016 г. составляет 10,1 на 100 тыс. населения с ежегодным уровнем заболеваемости 3,1 на 100 тыс. населения, при этом число выявленных случаев увеличилось в 2 раза по сравнению с 2011 г., что отражает преимущества использования единой терминологии, а также безусловные успехи в диагностике заболевания и улучшение осведомленности врачей [8]. Считается, что IgG4-C3 – это болезнь пожилых мужчин, однако это верно только для АИП 1-го типа, где соотношение мужчин и женщин составляет 2,9:1, а средний возраст – 68 лет, а также забрюшинного фиброза и IgG4-связанной болезни почек [1, 7, 8]. При анализе данных большой смешанной когорты пациентов с IgG4-C3 оказалось, что поражения в области головы и шеи (по типу «неполной болезни Микулича», поражения орбит) преобладают у женщин, причем более молодого возраста [7]. Это подтверждается и нашими собственными данными [9]. Описаны случаи заболевания разной локализации и у детей, в том числе младшего возраста [10].

### Факторы риска

Существуют ли факторы, предрасполагающие к развитию IgG4-C3, неясно. Для ряда локализаций показана взаимосвязь с определенными гаплотипами HLA и некоторыми другими генами [1, 11]. Наиболее полноценное генетическое исследование на сегодняшний день проведено японскими исследователями, выявлена ассоциация с генами *HLA-DRB1* и *FCGR2B* (ген Fcγ-рецептора 2B), однако роль второго гена в патогенезе не ясна, так как он связан скорее с ингибирующим сигнальным действием на клетки В- и миелоидного ряда [11]. Во множестве исследований показана ассоциация табакокурения и развития забрюшинного фиброза [2]. Также, вероятно существует связь между развитием IgG4-связанного склерозирующего холангита и хронического воздействия вредных производственных факторов, таких как контакт с растворителями, красками, промышленной и металлической пылью и пр. [12].

### Номенклатура IgG4-C3

На заре изучения IgG4-C3 использовалось более десяти различных названий заболевания [13], однако в 2011 г. совет международных экспертов принял предложенное японскими исследователями название «IgG4-связанное заболевание» (IgG4-related disease) и призвал отказаться от других терминов и исторически сложившихся названий [4]. Согласно принятой номенклатуре для отражения специфического поражения каждого отдельного органа/системы используется префикс «IgG4-связанный». В отечественной литературе часто используется термин «IgG4-ассоциированная болезнь», что, по нашему мнению, неверно, так как по сути является термином J. Geyer и соавт. [14] (IgG4-associated disease), который отвергнут в ряду прочих международных экспертных советов. Мы считаем, что название «IgG4-связанное заболевание» более точно отражает международно признанное название IgG4-related disease и именно его следует использовать.

### Диагностика

Не существует универсального анализа или метода для диагностики IgG4-C3. Во всех случаях требуется тщательное сопоставление клинической, иммунологической и рентгенологической картины [2, 5]. Учитывая крайнее разнообразие локализаций заболевания, разработка отдельных критериев для каждого органа невозможна. С другой стороны, использование универсальных критериев диагностики работает не одинаково хорошо для всех локализаций (например, при ярко выраженном фиброзном характере поражений при склерозирующем тиреоидите Риделя и забрюшинном фиброзе). Наиболее разработаны подходы к диагностике АИП 1-го типа как наиболее частого и наиболее изученного проявления IgG4-C3. Существует около десяти различных критериев диагностики АИП, которые отражают эволюцию взглядов на заболевание и особенности национальных медицинских «школ». Наиболее часто применяемыми являются американские критерии HISORt (Histology, Imaging, Serology, Other organ involvement, Response to steroid treatment) [15], японские критерии диагностики АИП 1-го типа 2011 г. [16] и появившиеся также в 2011 г. международные диагностические согласительные критерии диагностики АИП (ICDC) [17], которые являются наиболее универсальными, в них тщательно проработан вопрос дифференциальной диагностики АИП 1 и 2-го типа и освещены ключевые диагностические моменты (рентгенологическая картина, гистология, вовлечение других органов и систем, ответ на терапию). В наиболее общем виде диагностика IgG4-C3 отражена в универсальных диагностических критериях Н. Umehara и соавт. [6]. Диагноз базируется на 3 критериях:

- 1) клиническом (наличие узлового или диффузного увеличения органа, т.е. это всегда «плюс» ткань);
- 2) серологическом (повышение уровня IgG4 в сыворотке);
- 3) гистологическом (выявление характерных гистологических признаков и гиперсекреции IgG4 в ткани).

Таким образом, в основе критериев лежит выявление гиперсекреции IgG4 в сыворотке и/или пораженных тканях, однако, к сожалению, к данному признаку необходимо относиться крайне осторожно и взвешенно, так как он неспецифичен и встречается при множестве других ревматических, инфекционных и опухолевых заболеваниях, может быть отрицательным в сыворотке даже при активном заболевании у 30% пациентов и медленно реагировать на фоне успешной терапии [18–20]. Также показано, что при крайне высоких значениях IgG4 сыворотки при отсутствии должного разведения тестируемого образца могут наблюдаться ложно-отрицательные результаты теста за счет эффекта прозоны [21]. Все это заставляет искать новые более чувствительные и специфичные маркеры заболевания. Так, перспективным маркером, как диагностическим, так и для динамической оценки активности заболевания, не зависящим от уровня IgG4 сыворотки, является уровень циркулирующих плазмабластов (ПБ) в крови [22]. Однако данный маркер не доступен в рутинной клинической практике как в России, так и за рубежом.

По мере появления понимания несовершенства IgG4 как диагностического маркера, формирования «классического образа» заболевания, развития диагностики по пути менее инвазивных процедур и необходимости формирования более однородных групп пациентов для целей клинических исследований возникла необходимость в новых подходах к диагностике и классификации IgG4-C3. Так, возникли классификационные критерии IgG4-C3, предложенные международной группой экспертов EULAR/ACR и валидированных на большой когорте пациентов [23]. Данные критерии состоят из 3 крупных блоков:

*Сведения об авторе / Контактная информация:*

Сокол Евгения Владимировна – к.м.н., науч. сотр. лаб. интенсивных методов терапии ревматических заболеваний. Тел. +7(926)563-83-93; e-mail: name.sokol@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2191-9361

- 1) необходимого условия включения (наличие характерного поражения одной из «классических» локализаций);
- 2) критериев исключения, которые дают хорошее представление об основных направлениях дифференциальной диагностики при данном заболевании;
- 3) критерии включения, описывающие все ключевые клинические, рентгенологические, морфологические, лабораторные признаки IgG4-C3 соответствующей локализации.

Каждый признак оценивается в баллах, при сумме баллов 20 и более диагноз IgG4-C3 можно считать достоверным. Чувствительность и специфичность данных критериев составляют 83 и 98,9% соответственно. Данные критерии не подходят для диагностики редких локализаций и неклассических случаев заболевания, но «работают» при наиболее частых вариантах, позволяют подойти комплексно к оценке клинической картины у данного пациента без жесткой привязки к секрети IgG4 и даже наличию биопсии в целом. Кроме того, критерии предоставляют список признаков – «красные флагов», при обнаружении которых альтернативный диагноз становится более вероятным и необходимо более тщательное обследование (в том числе в большинстве случаев проведение биопсии).

**Патоморфологическая диагностика.** Именно стереотипность выявляемых патоморфологических изменений в различных органах при IgG4-C3 позволила объединить на первый взгляд столь разные проявления в одну нозологию. Патоморфологическая диагностика (гистологическое и иммуногистохимическое исследование) является краеугольным камнем в диагностике IgG4-C3 и позволяет провести дифференциальный диагноз в первую очередь со злокачественными заболеваниями. Учитывая неспецифичность секрети IgG4 в тканях, после анализа большого массива данных выработаны разные диагностические нормы числа IgG4-секретирующих плазмочитов для разных тканей (от 10 до 200 клеток в поле зрения при большом увеличении), а также установлены признаки-исключения (наличия гранулем, некротического васкулита, выраженного нейтрофильного инфильтрата) [5]. Также важно подчеркнуть, что на сегодняшний день существует консенсус относительно того, что биопсия некоторых органов, таких как лимфатический узел, кожа, слизистая носа и полых органов желудочно-кишечного тракта, не подходит для первичной морфологической верификации диагноза IgG4-C3 [23, 24].

Хорошо известна диагностическая гистологическая триада IgG4-C3: лимфоплазмочитарный инфильтрат, муароподобный фиброз, облитерирующий флебит [5]. Однако при анализе данных большой международной когорты пациентов с IgG4-C3 выяснилось, что муароподобный фиброз и облитерирующий флебит яркие, но отнюдь не самые часто выявляемые признаки, на них есть указание менее чем в половине случаев (максимально в 48 и 25% соответственно) [7]. Такие низкие цифры также могут быть связаны с недостаточным объемом биопсийных образцов, например, при проведении малоинвазивных пункционных биопсий.

## Этиология и патогенез

В последние несколько лет произошел настоящий бум в изучении иммунологических механизмов развития IgG4-C3. Этому вопросу посвящены десятки различных исследований. Воспаление и фиброз в пораженных тканях являются результатом тесного взаимодействия Т- и В-клеток. Многие механизмы начинают проявляться, однако единой непротиворечивой картины по-прежнему не существует.

**Аутоантигены.** Является ли IgG4-C3 аутоиммунным заболеванием? Этот вопрос звучит постоянно и однозначного

ответа на него пока нет. За время исследования заболевания выявлены десятки различных потенциальных молекул, но ни одна из них не может быть названа в качестве основного антигена, который точно участвует в патогенезе заболевания [2, 11, 25].

**Аутоантитела.** IgG4 – уникальный субтип IgG, обладающий рядом биологических особенностей (способность к обмену Fab-фрагментами, формированию биспецифических антител, не способных связывать комплемент и антигены с формированием крупных иммунных комплексов), делающих его «противовоспалительным», а не «провоспалительным» [1, 13]. Механизм переключения на синтез IgG4 до конца не ясен, вероятно это происходит под действием интерлейкина (ИЛ)-4 и ИЛ-10, синтезируемых Т-фолликулярными хелперами (Тфх) 2-го типа [26]. Известны заболевания, в которых IgG4 играет патогенную роль, однако в настоящий момент ясно, что в IgG4-C3 он не является «центральным игроком» и сам по себе не участвует в тканевом поражении [1, 25]. М. Shiokawa и соавт. [27] установили, что при инъекции IgG от пациентов с IgG4-C3 у мышей возникали органые поражения (поджелудочной железы и слюнных желез), при этом воспалительные изменения более выражены при введении изолированного IgG1 и существенно менее выражены при введении смеси IgG1 и IgG4, что поддерживает «противовоспалительную» гипотезу. Однако введение изолированного IgG4 также вызывало воспаление в поджелудочной железе мышей. Возможное объяснение этому феномену дано несколькими годами позже Т. Sasaki и соавт. [25], которые установили, что IgG4 может активировать цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ).

**Т-клетки.** Именно Т-лимфоциты составляют подавляющее большинство клеток тканевого воспалительного инфильтрата при IgG4-C3 и, по-видимому, играют центральную роль в патогенезе заболевания [5, 11, 25, 28]. Длительное время IgG4-C3 считалось Th2-зависимым заболеванием, однако последние исследования показали, что данные клетки не обнаруживаются в очагах тканевых поражений при IgG4-C3 и встречаются только в кровотоке у пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями [13, 26, 29]. Напротив, в крови и пораженных тканях пациентов с активным IgG4-C3 имеет место клональное распространение CD4+ ЦТЛ (наряду с ПБ и активированными В-клетками), что косвенно указывает на то, что это является ответом на опеределенные антигены [25, 26]. Число CD4+ ЦТЛ положительно коррелирует с уровнем IgG4 в сыворотке и числом пораженных органов [26]. ЦТЛ экспрессируют поверхностный маркер SLAMF7 (signaling lymphocytic activation molecule F7), сигнальная молекула лимфоцитарной активации F7) и вырабатывают гранзимы, перфорин, интерферон  $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$  и трансформирующий фактор роста  $\beta$ , запуская апоптоз клеток и потенцируя воспаление и фиброз в тканях [26]. CD4+ ЦТЛ реактивируются в тканях антигенпрезентирующими В-клетками, которые, вероятно, представляют им антигены в составе МНС II (главного комплекса гистосовместимости II класса) [11, 26]. Это также объясняет, почему после анти-В-клеточной терапии ритуксимабом падает и число специфических ЦТЛ. Цитокины, хемокины и прочие профибротические молекулы, синтезируемые ЦТЛ и В-клетками, привлекают другие клетки (моноциты, миофибробласты, дендритные клетки, другие Т- и В-клетки, макрофаги) в очаг воспаления, которые поддерживают этот процесс [11].

Тфх также играют важную роль в патогенезе заболевания. Как сказано выше, они участвуют в переключении В-клеток на синтез IgG4, а также участвуют в формировании эктопических зародышевых центров, секретируя ИЛ-21 [25]. У пациентов с IgG4-C3 увеличивается число Тфх2, циркулирующих в

крови, они накапливаются в очагах поражения и их число коррелирует с сывороточным уровнем IgG4 и циркулирующих ПБ, а также числом пораженных органов [2]. Т. Sasaki и соавт. [25] показали, что Тфх играют важную роль в продукции аутореактивных антител, усиливающих воспаление в ткани. Добавление ингибитора BCL-6 (B-cell lymphoma 6 protein, белок-6 В-клеточной лимфомы), фактора транскрипции, необходимого для формирования Тфх из CD4+ Т-клеток, приводило к ослаблению воспаления [25]. Это наблюдение открывает новые возможности в терапии IgG4-СЗ. Так путь ИЛ-6/ИЛ-21-STAT3 регуляторный в развитии Тфх. Его блокада под действием ингибиторов янус-киназ (JAK-киназ) является перспективным методом терапии IgG4-СЗ [25].

**В-клетки.** В-клетки, безусловно, играют важную роль в патогенезе заболевания, что стало особенно наглядно после описания успешного опыта лечения IgG4-СЗ анти-В-клеточным препаратом ритуксимабом. У пациентов с активным IgG4-СЗ в сыворотке крови и в пораженных тканях имеется клональная пролиферация ПБ, определяемых при проточной цитометрии как CD19+CD20+CD27+CD38+ [22, 30]. Их число коррелирует с активностью заболевания, числом пораженных органов и снижается на фоне анти-В-клеточной терапии ритуксимабом [22]. На мембране ПБ, а также другие активированные В-клетки несут большое число молекул МНС II класса, вероятно, играя важную роль в презентации антигенов (ауто-, микробных или каких-либо других) CD4+ ЦТЛ [11, 26]. Другая потенциальная роль В-клеток при IgG4-СЗ – синтез цитокинов и хемокинов, вызывающих и поддерживающих воспаление и фиброз в очаге заболевания [11].

**Клинические проявления.** IgG4-СЗ может затрагивать любой орган или систему, однако в 85% случаев поражения локализируются хотя бы в одном из следующих 7 органов (за исключением лимфатических узлов): поджелудочная железа и желчевыводящие пути, слюнные и слезные железы, забрюшинная клетчатка, почки, легкие [1, 2, 9, 31]. Также на сегодняшний день описано по сути патогномичное для IgG4-СЗ поражение в области грудной клетки в виде мягкотканых продольных паравerteбральных образований [32]. Данное поражение столь типично для IgG4-СЗ, что внесено в классификационные критерии IgG4-СЗ [23].

Американским исследователям на основании анализа большой международной когорты пациентов с IgG4-СЗ удалось определить основные характерные паттерны поражений и выделить 4 группы пациентов с IgG4-СЗ:

- 1) с панкреатогепатобилиарными поражениями;
- 2) ретроперитонеальным фиброзом/поражением аорты;
- 3) поражением в области головы и шеи (лимитированное);
- 4) по типу синдрома Микулича (системный тип) [7].

Безусловно, во всех подгруппах встречались разнообразные поражения, но какая-то локализация была ведущей. Данные группы достоверно отличались не только по числу и распределению органных поражений, но и по демографическим показателям, времени до установления диагноза, уровню IgG4 сыворотки, патоморфологической картине (частоте выявления муароподобного фиброза, облитерирующего фибрита). Выявление данных групп перспективно с точки зрения возможности формировать более однородные когорты для исследования терапевтических препаратов и исследования этиопатогенеза IgG4-СЗ, так как не исключено, что в разных группах будут иметь значение разные генетические и средовые факторы риска [7].

IgG4-СЗ является медленно прогрессирующим и достаточно доброкачественным по течению заболеванием, с чем может быть связана его достаточно поздняя диагностика. Среднее время от первых симптомов до постановки диагноза

составляет около 2 лет, и это справедливо не только для России, но и для всего мира [7, 9]. В этом смысле появление новых классификационных критериев, в которых смещается акцент с выявления гиперсекреции IgG4 в пользу полноценной клинико-лабораторной и клинико-рентгенологической оценки, выделение субтипов болезни и формулировка общих диагностических алгоритмов способны улучшить диагностику заболевания и снизить число необратимых поражений органов из-за поздней диагностики [7, 9, 23].

Основные клинико-лабораторные черты IgG4-СЗ описаны во множестве работ [1, 2, 24, 31], в том числе в отечественной литературе [9, 13], и их подробное рассмотрение не является целью данного обзора.

**Связь IgG4-СЗ с аллергическими заболеваниями.** Аллергическим проявлениям у пациентов с IgG4-СЗ отводилось большое внимание на начальных этапах изучения заболевания, когда его рассматривали еще в рамках Th2-зависимого. Различными аллергическими проявлениями, по разным данным, страдают до 30–40% пациентов с IgG4-СЗ, особенно при локализации заболевания в области головы и шеи [1, 9, 33, 34]. Эозинофилия в ткани является одной из характерных гистологических черт IgG4-СЗ, около трети пациентов имеют эозинофилию в периферической крови и половина – повышение IgE сыворотки [1, 5, 9, 33, 34]. С учетом высокой частоты аллергических проявлений при IgG4-СЗ и ассоциации с повышением эозинофилов и уровня IgE в крови пациентов предполагался аллергический механизм возникновения заболевания [1]. Однако E. Della-Torre и соавт. [35] 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 atopическими проявлениями и без них. Также точно неясна 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 хронического риносинусита (ХРС) при IgG4-СЗ неотличимы от проявлений «обычного» ХРС, а диагностическая значимость наличия IgG4+ клеток в слизистой носа остается спорной [36]. Все это вызывает значительные сложности в правильной трактовке имеющихся симптомов, особенно в случаях с дебютом IgG4-СЗ с ХРС в отсутствие других характерных очагов поражений. Также существуют разногласия среди исследователей, является ли ХРС самостоятельным проявлением IgG4-СЗ [36].

**Связь IgG4-СЗ со злокачественными опухолями.** В настоящее время вопросу взаимосвязи аутоиммунитета и канцерогенеза уделяется большое внимание. Не исключение и IgG4-СЗ, однако данные о его взаимосвязи со злокачественными образованиями противоречивы. Есть множество сообщений о сочетании этих двух заболеваний, в том числе и в российских исследованиях [37, 38], однако отдельных исследований, посвященных этому вопросу, немного, в большинстве из них частота солидных опухолей и злокачественной лимфопротиферации оценивалась вместе. Взаимосвязь злокачественной лимфопротиферации и IgG4-СЗ в целом ясна: большинство исследователей склоняются к тому, что риск развития лимфом, особенно В-клеточных, у пациентов с IgG4-СЗ существенно повышается [37, 39]. Скорее всего, это обусловлено хроническим воспалением, существующим при IgG4-СЗ, на фоне которого возникает клональная лимфоидная пролиферация, как это происходит, например, при

болезни Шегрена [40]. Об истинной частоте трансформации IgG4-C3 в лимфомы судить трудно. По данным разных авторов, 10–19% IgG4-связанных дакриoadенитов осложняется развитием лимфомы [39, 41]. По нашим собственным данным, наличие признаков В-клеточной клональности (в ткани по реаранжировкам генов IgVH и/или наличие моноклональной секреции в сыворотке крови) наблюдается у 1/4 пациентов с IgG4-C3 [9].

В случае солидных опухолей взаимосвязь не столь очевидна. Интересно отметить, что за исключением редких случаев одновременной диагностики IgG4-C3 и рака одной и той же локализации в подавляющем большинстве случаев IgG4-C3 никогда не развивается в органе, где была опухоль, и наоборот [39]. Также не существует преимущественного типа рака [39]. С середины 2000-х годов начали появляться сообщения о развитии злокачественных опухолей у пациентов с АИП. В первых исследованиях М. Yamamoto [42] и М. Shiokawa [43] сообщали о 3-кратном и более повышении риска, однако эти данные не нашли подтверждения в более поздних исследованиях Р. Hart и К. Hirano [44, 45]. В недавнем исследовании Z. Wallace и соавт. [39] установили, что у пациентов с IgG4-C3 в анамнезе рак встречается в 3 раза чаще, чем в контрольной группе. Авторы полагают, что это может быть связано скорее с общностью иммунологических механизмов и/или факторов риска, например с участием CTLs, чем последствиями лечения злокачественного образования.

## Лечение IgG4-C3

Подходы к терапии IgG4-C3 по-прежнему остаются недостаточно разработаны. Место базисных противовоспалительных препаратов не определено. «Золотым стандартом» лечения IgG4-C3 на сегодняшний день по-прежнему остаются глюкокортикоиды (ГК), что связано скорее с их доступностью и большим историческим опытом применения. Отлично зарекомендовала себя анти-В-клеточная терапия ритуксимабом. Ритуксимаб возможно применять в виде

монотерапии, он эффективен в случаях стероидорезистентности и не вызывает такое большое число побочных эффектов, как ГК [46]. Общие подходы к терапии IgG4-C3 подробно изложены в международных рекомендациях [47] и нашем ранее опубликованном обзоре [48].

В настоящее время в мире идет активный поиск новых схем терапии IgG4-C3, более эффективных, с меньшим числом побочных эффектов и обострений на фоне лечения. На сайте [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) зарегистрировано минимум 5 активных клинических исследований, посвященных лечению IgG4-C3: с использованием абатацепта, игуратимода, завершено исследование нового моноклонального антитела XmAb5871 (obexelimab) с анти-В-клеточной активностью (одновременно блокирует CD19 и FcγRIIb), завершено набор в исследование ледфлунамида для поддержания ремиссии IgG4-C3 и в исследование по комбинированному лечению IgG4-C3 ритуксимабом и леналидомидом. Такая активная исследовательская деятельность вселяет оптимизм: IgG4-C3 высокочувствительно к иммуносупрессивной терапии и, вероятно, уже в ближайшем будущем клиницисты будут иметь обоснованную возможность выбора препаратов для лечения своих пациентов, что позволит сделать терапию более персонифицированной, более безопасной и, вполне возможно, более эффективной.

## Заключение

Концепция IgG4-C3 объединила множество разнообразных фибровоспалительных поражений в одну нозологическую единицу. За практически 20 лет изучения ученые очень продвинулись в понимании механизмов развития заболевания, хорошо описаны клинические проявления IgG4-C3, начался активный поиск новых подходов к терапии заболевания. Темой предстоящего в 2020 г. 4-го симпозиума по IgG4-C3 объявлена диагностика и терапия IgG4-C3. Эра «безальтернативности» ГК остается в прошлом, впереди новые возможности более эффективного персонифицированного лечения.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 2012 Feb 9;366(6):539-51. doi: 10.1056/NEJMra1104650
- Wallace ZS, Perugino C, Matza M, et al. Immunoglobulin G4-related Disease. *Clin Chest Med*. 2019;583-97. doi: 10.1016/j.ccm.2019.05.005
- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001 Mar 8;344(10):732-8.
- Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3061-7. doi: 10.1002/art.34593
- Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012 Sep;25(9):1181-92. doi: 10.1038/modpathol.2012.72
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. 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
- Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2019 Mar;78(3):406-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214603
- Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. *J Gastroenterol*. 2019 Dec 23. doi: 10.1007/s00535-019-01658-7
- 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):40-8 [Sokol EV, Vasilyev VI, Palshina SG, et al. Clinical and laboratory characteristics of IgG4-related disease and its diagnostic algorithm. *Therapeutic Archive*. 2019;91(5):40-8 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000236
- Wang L, Zhang P, Wang M, et al. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: a prospective study of 215 patients. *Arthritis Res Ther*. 2018 Apr 10;20(1):65. doi: 10.1186/s13075-018-1567-2
- Pillai S, Perugino C, Kaneko N. Immune mechanisms of fibrosis and inflammation in IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Dec 13. doi: 10.1097/BOR.0000000000000686
- de Buy Wenniger LJ1, Culver EL, Beuers U. Exposure to occupational antigens might predispose to IgG4-related disease. *Hepatology*. 2014 Oct;60(4):1453-4. doi: 10.1002/hep.26999
- Седышев С.Х., Васильев В.И., Ковригина А.М., Насонов Е.Л. IgG4-связанное системное заболевание. Современный взгляд на «старые» болезни. *Научно-практическая ревматология*. 2012;54(5):64-72 [Sedyshv SH, Vasilyev VI, Kovrigina AM, Nasonov EL. IgG4-related systemic disease. Contemporary view on "old" diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;54(5):64-72 (In Russ.)].
- Geyer JT, Ferry JA, Harris NL, et al. Chronic sclerosing sialadenitis (Küttner tumor) is an IgG4-associated disease. *Am J Surg Pathol*. 2010 Feb;34(2):202-10. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181c811ad
- Chari ST. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISOrT criteria. *J Gastroenterol*. 2007 May;42(Suppl.):18:39-41. doi: 10.1007/s00535-007-2046-8

16. Kanno A, Masamune A, Okazaki K, et al; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas*. 2015 May;44(4):535-9. doi: 10.1097/MPA.0000000000000325
17. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al; International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011 Apr;40(3):352-8. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2
18. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, et al. 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
19. 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
20. Сокол Е.В., Черкасова М.В., Торгашина А.В. Диагностическая ценность IgG4 сыворотки крови при IgG4-связанном заболевании: так ли она велика? *Современная ревматология*. 2019;13(1):52-7 [Sokol EV, Cherkasova MV, Torgashina AV. The diagnostic value of serum IgG4 for the diagnosis of IgG4-related disease: andis that so great? *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):52-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-52-57
21. Khosroshahi A, Cheryk LA, Carruthers MN, et al. 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
22. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, et al. 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
23. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al; Members of the ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):77-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216561
24. Koizumi S, Kamisawa T, Kuruma S, et al. Immunoglobulin G4-related gastrointestinal diseases, are they immunoglobulin G4-related diseases? *World J Gastroenterol*. 2013 Sep 21;19(35):5769-74. doi: 10.3748/wjg.v19.i35.5769
25. Sasaki T, Yajima T, Shimaoka T, et al. Synergistic effect of IgG4 antibody and CTLs causes tissue inflammation in IgG4-related disease. *Int Immunol*. 2019 Nov 12. pii: dxz073. doi: 10.1093/intimm/dxz073
26. Mattoo H, Stone JH, Pillai S. Clonally expanded cytotoxic CD4+ T cells and the pathogenesis of IgG4-related disease. *Autoimmunity*. 2017 Feb;50(1):19-24. doi: 10.1080/08916934
27. Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, et al. Pathogenicity of IgG in patients with IgG4-related disease. *Gut*. 2016 Aug;65(8):1322-32. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310336
28. Perugino CA, Mattoo H, Mahajan VS, et al. Emerging Treatment Models in Rheumatology: IgG4-Related Disease: Insights Into Human Immunology and Targeted Therapies. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Sep;69(9):1722-32. doi: 10.1002/art.40168
29. Pillai S. T and B lymphocytes in fibrosis and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Nov;31(6):576-81. doi: 10.1097/BOR.0000000000000644
30. Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Sep;134(3):679-87. doi: 10.1016/j.jaci.2014.03.034
31. Miyabe K, Zen Y, Cornell LD, et al. Gastrointestinal and Extra-Intestinal Manifestations of IgG4-Related Disease. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):990-1003.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.082
32. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Apr;94(15):e680. doi: 10.1097/MD.0000000000000680
33. Васильев В.И., Сафонова Т.Н., Сокол Е.В. и др. Диагностика IgG4-связанного офтальмологического заболевания в группе больных с различными поражениями глаз и области орбит. *Терапевтический архив*. 2018;90(5):61-71 [Vasilyev VI, Safonova TN, Sokol EV, et al. Diagnosis of IgG4-related ophthalmic disease in a group of patients with various lesions of the eye and orbits. *Therapeutic Archive*. 2018;90(5):61-71 (In Russ.)]. doi: 10.26442/terarkh2018905671-71
34. Васильев В.И., Сокол Е.В., Родионова Е.Б. и др. Связанные с IgG4 поражения слюнных желез. *Терапевтический архив*. 2015;87(8):92-102 [Vasilyev VI, Sokol EV, Rodionova EB, et al. IgG4-related salivary gland lesions. *Therapeutic Archive*. 2015;87(8):92-102 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201587892-102
35. Della-Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, et al. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. *Allergy*. 2014 Feb;69(2):269-72. doi: 10.1111/all.12320
36. Hong X, Sun ZP, Li W, Chen Y, Gao Y, Su JZ et al. Comorbid diseases of IgG4-related sialadenitis in the head and neck region. *Laryngoscope*. 2015 Sep;125(9):2113-8. doi: 10.1002/lary.25387.
37. Сокол Е.В., Васильев В.И., Ковригина А.М. и др. Связанное с IgG4 заболевание и В-клеточная клональная лимфоидная полипролиферация: описание двух клинических случаев и обзор литературы. *Терапевтический архив*. 2015;87(12):77-84 [Sokol EV, Vasilyev VI, Kovrigina AM, et al. IgG4-related disease and clonal B-cell lymphoid proliferation: description of two clinical cases and review of literature. *Therapeutic Archive*. 2015;87(12):77-84 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2015871277-84doi:10.17116/terarkh2015871277-84
38. Казанцева И.А., Лищук С.В., Грибунов Ю.П. и др. Сочетание рака желудка с IgG4-связанной болезнью (клиническое наблюдение и обзор литературы). *Архив патологии*. 2016;78(4):43-7 [Kazantseva IA, Lishchuk SV, Gribiv YuP, et al. Gastric cancer concurrent with IgG4-related disease: A clinical case and a review of literature. *Archive patologii*. 2016;78(4):43-7 (In Russ.)]. doi: 10.17116/patol201678443-47
39. Wallace ZS, Wallace CJ, Lu N, et al. Stone JH. Association of IgG4-Related Disease With History of Malignancy. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Sep;68(9):2283-9. doi: 10.1002/art.39773
40. Sato Y, Ohshima K, Takata K, et al. Ocular adnexal IgG4-producing mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma mimicking IgG4-related disease. *J Clin Exp Hematop*. 2012;52(1):51-5.
41. Cheuk W, Yuen HK, Chan AC, et al. Ocular adnexal lymphoma associated with IgG4+ chronic sclerosing dacry-oadenitis: a previously undescribed complication of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol*. 2008 Aug;32(8):1159-67. doi: 10.1097/PAS.0b013e318181648ad
42. Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T, et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2012 Jun;22(3):414-8. doi: 10.1007/s10165-011-0520-x
43. Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K, et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013 Apr;108(4):610-7. doi: 10.1038/ajg.2012.465
44. Hart PA, Law RJ, Dierkhising RA, et al. Risk of cancer in autoimmune pancreatitis: a case-control study and review of the literature. *Pancreas*. 2014 Apr;43(3):417-21. doi: 10.1097/MPA.0000000000000053
45. Hirano K, Tada M, Sasahira N, et al. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. *Intern Med*. 2014;53(3):171-6.
46. Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1171-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206605
47. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. Second International Symposium on IgG4-Related Disease International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jul;67(7):1688-99. doi: 10.1002/art.39132
48. Сокол Е.В., Васильев В.И. Лечение IgG4-связанного заболевания. Научно-практическая ревматология. 2016; 54(3): 352-60 [Sokol EV, Vasilyev VI. Treatment of IgG4-related disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016; 54(3):352-60 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-352-360

Поступила 05.02.2020