

Лечение IgG4-связанного заболевания

Сокол Е.В., Васильев В.И.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Евгения Владимировна Сокол;
name.sokol@gmail.com

Contact: Evgenia Sokol;
name.sokol@gmail.com

Поступила 01.09.15

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) — это фибровоспалительная патология, характеризующаяся возникновением в различных органах опухолеподобных очагов с уникальной гистологической картиной (муароподобный фиброз, выраженный лимфоплазмочитарный инфильтрат с большим количеством IgG4+ плазмочитов, облитерирующий флебит) и повышением уровня IgG4 в сыворотке крови большинства пациентов. Терапией первой линии являются глюкокортикоиды в стартовой дозе 0,6 мг/кг/сут (в пересчете на преднизолон), однако такое лечение сопряжено со множеством неблагоприятных реакций и высоким уровнем рецидивов. В статье приводится обзор имеющейся на сегодняшний день литературы по лечению IgG4-C3; особое внимание уделено описанию терапии глюкокортикоидами и ритуксимабом.

Ключевые слова: IgG4-связанное заболевание; лечение IgG4-связанного заболевания; аутоиммунный панкреатит; глюкокортикоиды; базисные противовоспалительные препараты; ритуксимаб.

Для ссылки: Сокол ЕВ, Васильев ВИ. Лечение IgG4-связанного заболевания. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):352-360.

TREATMENT OF IgG4-RELATED DISEASE

Sokol E.V., Vasilyev V.I.

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a fibroinflammatory condition characterized by the occurrence of tumor-like foci in different organs with a unique histological pattern (moiro-like fibrosis, obvious lymphoplasmacytic infiltration with large numbers of IgG4+ plasma cells, and obliterating phlebitis) and elevated serum IgG4 levels in the majority of patients. Its first-line therapy is glucocorticoids at a starting dose of 0.6 mg/kg/day (equivalent to prednisolone); however, this treatment entails a great number of adverse events and high recurrence rates. The paper provides a review of today's literature on the treatment of IgG4-RD; particular emphasis is laid on the description of therapy with glucocorticoids and rituximab.

Key words: IgG4-related disease; treatment of IgG4-related disease; autoimmune pancreatitis; glucocorticoids; disease-modifying antirheumatic drugs; rituximab.

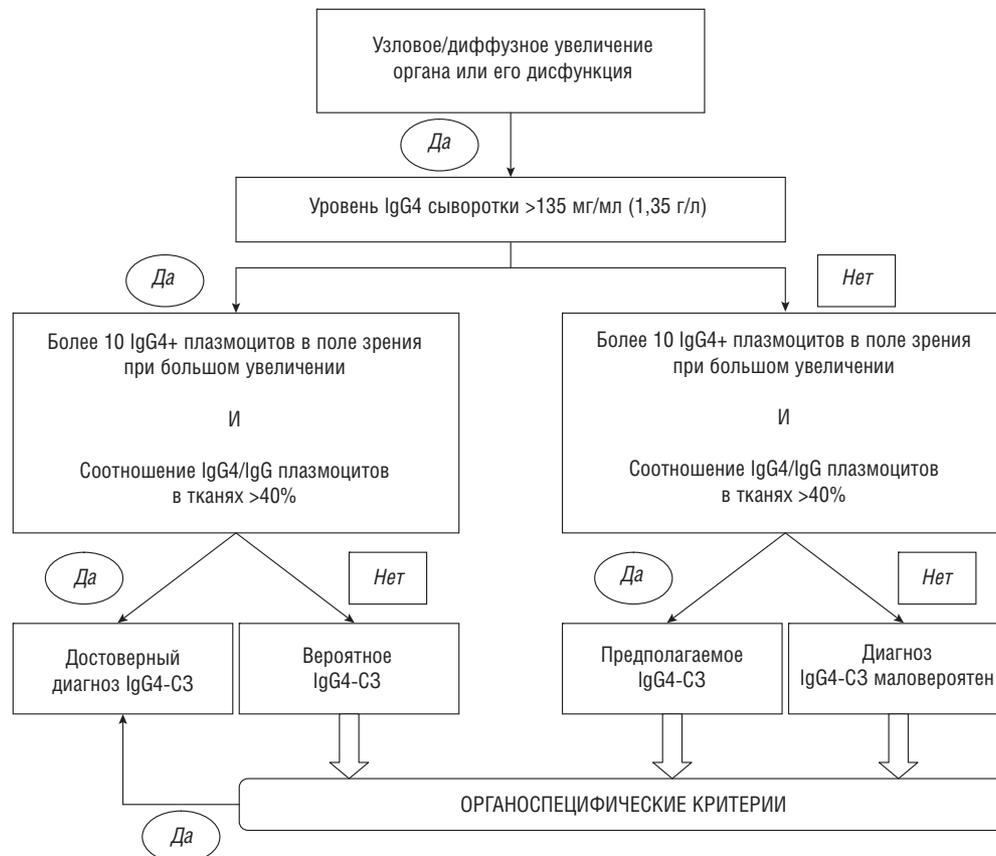
For reference: Sokol EV, Vasilyev VI. Treatment of IgG-related disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(3):352-360 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-352-360>

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) — иммуноопосредованное фибровоспалительное заболевание, характеризующееся возникновением опухолеподобных очагов в различных органах с уникальной гистологической картиной (муароподобный фиброз, выраженный лимфоплазмочитарный инфильтрат с большим количеством IgG4+ плазмочитов, облитерирующий флебит) и повышением уровня IgG4 в сыворотке у большинства пациентов [1]. Универсальные диагностические критерии IgG4-C3 были предложены Н. Umehara и соавт. в 2011 г. (см. рисунок) [2].

В настоящий момент имеются описания поражения практически всех органов и тканей при IgG4-C3: поджелудочной железы (ПЖ), желчных протоков, слюнных желез, орбит, лимфатических узлов, щитовидной железы, почек, легких, кожи, молочных желез, твердой мозговой оболочки, простаты и др. [1]. В большинстве случаев заболевание носит системный характер, при этом различные органы могут вовлекаться в патологический процесс синхронно или метакхронно [3]. Хороший и быстрый ответ на терапию глюкокортикоидами (ГК) является характерной чертой IgG4-C3, в особенности это касается аутоиммунного панкреатита 1-го типа (АИП1) и IgG4-связанного склерозирующего холангита («классических» заболеваний из группы

IgG4-C3) [4], и поэтому может в сложных клинических случаях использоваться в качестве дифференциально-диагностического признака, позволяющего отличить IgG4-C3 от онкологических (рака ПЖ, холангиокарциномы) и идиопатических (первичного склерозирующего холангита) состояний [4–6]. Это нашло отражение в Азиатских критериях АИП1, Международных согласительных диагностических критериях АИП1 (ICDC) и HISOrt (Histology Imaging Serology Other organ involvement Response to steroid treatment) критериях диагностики АИП1 [5, 7, 8]. В то же время выраженность ответа на терапию напрямую зависит от степени фиброзных изменений в пораженном органе [4, 9], поэтому можно говорить о существовании ограниченного «терапевтического окна». Y. Shimizu и соавт. [10] продемонстрировали статистически значимое различие в приросте уровня саливации у пациентов с болезнью Микулича при раннем начале терапии ГК и назначении их спустя более чем 2 года с момента дебюта. Необратимые изменения, приводящие к стойкой утрате функции органа, инвалидизации или даже смерти пациента, могут возникать при ретроперитонеальном фиброзе (РПФ) с гидронефротической трансформацией и атрофией почек, периаортите с формированием аневризмы аорты с последующей диссекцией и разрывом, склерозиру-



Универсальные диагностические критерии IgG4-C3 [2]

в остром тиреоидите, пахименингите [4]. В то же время описано достаточно много случаев спонтанной регрессии и/или ремиссии АИП1 [11–13], а также случаи спонтанного улучшения при склерозирующем холангите, РПФ [14–16], IgG4-связанном сиаладените и IgG4-связанном тубулоинтерстициальном нефрите [17], при этом случаев спонтанной ремиссии при болезни Микулича не описано [10]. После периода спонтанного улучшения и/или ремиссии, иногда весьма продолжительного, у большого числа пациентов развивается рецидив в том же органе или процесс приобретает системный характер [4, 15, 18]; кроме того, естественное течение IgG4-C3 при некоторых локализациях (например, при поражении легких, артериите) до сих пор остается недостаточно изученным [4].

Лечение IgG4-C3 можно условно разделить на индукционное, которое проводится в острую фазу заболевания, поддерживающее (для поддержания достигнутой ремиссии и предотвращения рецидива) и терапию возникшего обострения [18].

Все подходы к лечению IgG4-C3 основаны на результатах сравнительно небольших ретроспективных наблюдательных исследований, в основном пациентов с АИП1 и билиарными поражениями, экстраполированными на другие локализации [4]. В настоящее время нет ни одного рандомизированного исследования по лечению IgG4-C3 в целом и АИП1 в частности. Организация подобного исследования крайне затруднительна в связи с редкой встречаемостью и крайним разнообразием клинических проявлений заболевания; кроме того, международно признанные диагностические критерии IgG4-C3 появились совсем недавно.

Сравнение результатов различных исследований затруднительно и невозможно в полной мере в связи с некоторой терминологической путаницей и использованием разными авторами разных диагностических критериев. Например, в одних исследованиях по АИП1 для констатации полной ремиссии нормализации уровня IgG4 в крови не требовалось [19], в других – этот показатель учитывался [20]. Также существует некоторая путаница между понятиями «рецидив» заболевания, под которым чаще подразумевается возникновение симптомов заболевания у пациента, уже достигшего ремиссии, и «обострение», усиление/возврат симптомов заболевания у пациента, находящегося еще не в ремиссии, чаще на фоне снижения дозы ГК [19]. Другие авторы и вовсе вместо «рецидива» или «обострения» используют термин «неблагоприятное событие» [21]. Под полной ремиссией чаще всего подразумевается полное разрешение клинических, биохимических и рентгенологических признаков заболевания и отмена любой терапии IgG4-C3, в том числе удаление стентов (билиарных, мочеточниковых) [19, 20]. Изолированное повышение уровня IgG4 сыворотки, не сопровождающееся клиническими симптомами и появлением патологических очагов при визуализации, в качестве рецидива чаще всего не рассматривается [19, 22].

По-прежнему остается много важных неразрешенных вопросов в лечении IgG4-C3: должны ли пациенты с внепанкреатическими поражениями лечиться по той же схеме, что и пациенты с АИП1; 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 использующие более низкие их дозировки) для индукции и поддержания ремиссии; как лечить пациентов, устойчивых к ГК, и вообще все ли пациенты нуждаются в лечении [4, 9, 21]. Так, Y. Masaki и соавт. [9] считают, что лечение необходимо начинать как можно быстрее в случае поражения жизненно важных органов, таких как ПЖ 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-C3 к системному течению с вовлечением новых локализаций, прогрессированием необратимых фиброзных изменений тканей, а также возможностью трансформации хронического воспалительного процесса в злокачественный, в первую очередь лимфопролиферативный [23]. По последним согласительным международным рекомендациям по лечению IgG4-C3 [24] при наличии симптомов и активном IgG4-C3 любой локализации показано лечение, иногда срочное. 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 [24].

Для лечения IgG4-C3 в настоящий момент наиболее широко применяются ГК, которые можно назвать «золотым стандартом лечения», и ритуксимаб (РТМ) [20, 24]. Исследованию их эффективности и переносимости посвящено множество работ. Существуют рекомендации японского общества гастроэнтерологов по применению ГК при АИП1 [12], для стандартизации режимов терапии ГК АИП1 в Японии инициировано многоцентровое исследование, продолжающееся до сих пор [9]. Недавно в США завершилась II фаза проспективного открытого исследования по изучению РТМ при IgG4-C3 [20].

Синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП): азатиоприн [25–27], 6-меркаптопурин [26, 28, 29], микофенолата мофетил [19, 26], циклофосфамид [23, 26], метотрексат [30], циклоспорин [26] – 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 ГК, стероидозависимости (невозможности снижения дозы ГК ниже 15–20 мг/сут) [19, 20]. Y. Masaki и соавт. [9] считают, что, учитывая значительную чувствительность к ГК большинства пациентов с IgG4-C3, при резистентности к индукционной терапии ГК назначать БПВП можно только после повторной тщательной клинической оценки пациента, включающей при необходимости и повторную биопсию, для исключения ошибочного диагноза IgG4-C3, под маской которого могут протекать другие заболевания, в том числе онкологические. Для индукционной терапии БПВП не применяются [19, 20]. Исследований эффективности и сравнительной эффективности различных БПВП не проводилось.

Также есть отдельные сообщения об эффективности бортезомиба (в сочетании с циклофосфамидом и дексаметазоном в индукционной фазе) в лечении IgG4-связанного поражения легких [31], мизорибина при IgG4-связанном поражении почек и болезни Микулича [30, 32], такролимуса у больных в лечении АИП1 с IgG4-связанным склерозирующим холангитом [28] и тамоксифена в терапии РПФ [33].

Глюкокортикоиды

Абсолютное большинство пациентов с АИП1 (97–100%) и IgG4-связанными билиарными поражениями чувствительны к ГК [4, 16, 22], которые вызывают быстрое улучшение рентгенологической картины [6, 12, 34], снижение уровня печеночных ферментов и серологических маркеров [12, 22], улучшают внешнесекреторную [12, 35, 36] и эндокринную функцию ПЖ [4, 12, 36], снижают время, на которое необходима имплантация билиарных стентов [16]. В связи с этим ГК являются стандартной терапией первой линии при АИП1 и других проявлениях IgG4-C3 [4, 9, 12, 22, 24, 26], однако режимы терапии до сих пор не стандартизованы [9, 25]. На сегодняшний день ГК считаются единственным эффективным вариантом индукционной терапии [25], их эффект стабилен при АИП1, а время до наступления ремиссии меньше, чем при спонтанных ремиссиях [19]. При этом число рецидивов АИП1, даже у леченных ГК пациентов, крайне велико – 10–67% [13, 16, 18, 19, 21, 22, 25, 27, 37]. До 18% пациентов испытывают обострение на фоне снижения начальной дозы ГК [27]. При лечении рецидивов ГК также показали высокую эффективность [22, 26].

T. Kamisawa и соавт. [22] провели крупное ретроспективное исследование по оценке эффективности ГК в терапии АИП1, в котором приняло участие 17 клинических центров Японии. В исследование вошло 563 пациента с АИП1, из них 459 (82%) получали ГК, 56 (10%) проводилось хирургическое лечение, 48 (8%) лечились консервативно без применения ГК. Ремиссия заболевания у пациентов, леченных ГК, наблюдалась достоверно чаще, чем у тех, кто их не получал (соответственно 98 и 74%; $p < 0,001$). Положительная динамика рентгенологических признаков АИП1 (уменьшение ПЖ) и серологических маркеров отмечалось через 1–2 нед от начала терапии ГК. При наличии сопутствующих билиарных поражений и РПФ временной период до появления клинического ответа удлинялся. Уровень IgG4 в сыворотке снизился у всех леченых пациентов, однако в большинстве (63%) случаев он оставался по-прежнему выше нормы. Начальная доза преднизолона колебалась в этом исследовании в пределах 20–60 мг/сут, 97% пациентов получали дозу 30–40 мг/сут. Стартовая доза ГК использовалась на протяжении от 2 (3/4 пациентов) до 4 нед, после чего она постепенно снижалась на 5 мг каждые 1–2 нед до поддерживающей (под контролем клинических симптомов, уровней печеночных ферментов, IgG и IgG4 в крови), после достижения дозы 15 мг/сут снижение продолжалось более медленно – на 2,5–5 мг каждые 2–8 нед. При этом время до достижения ремиссии с начала терапии ГК не различалось в группе пациентов, получавших 30 мг/сут, и в группе получавших 40 мг/сут, и составило в среднем 6,82 и 6,34 мес соответственно ($p = 0,401$). Число рецидивов у пациентов, получавших ГК, было достоверно ниже, чем у тех, кто их не принимал (24 и 42% соответственно; $p = 0,003$), при этом оно не различалось в группах, получавших преднизолон в дозе 30 и 40 мг/сут (23 и 19% соответственно; $p = 0,402$). Рецидив наблюдался у 32% пациентов в течение первых 6 мес, у 56% – в течение 1 года, у 76% – в течение 2 лет и у 92% – в течение 3 лет с момента начала терапии ГК. Более чем у половины пациентов рецидив возник при снижении дозы преднизолона до 2,5–5 мг/сут. Доля рецидивов на фоне поддерживающей терапии ГК была достоверно ниже, чем без нее (23 и 34% соответственно; $p = 0,048$), в связи

с чем авторы исследования рекомендуют проводить поддерживающую терапию низкими дозами ГК на протяжении 3 лет, в течение которых риск возникновения рецидива максимален. Таким образом, учитывая приведенные данные, остается неясным, имеет ли преимущество использование более высокой дозы ГК (>30 мг/сут) при лечении пациентов с IgG4-СЗ. Исследований прямого сравнения эффективности различных доз ГК в лечении IgG4-СЗ пока не проводилось, поэтому минимально эффективные дозировки ГК для стартовой терапии не определены.

Увеличение частоты ремиссии и снижение частоты рецидивов у пациентов с АИП1 на фоне лечения ГК продемонстрировано и во многих других исследованиях [12, 21, 38].

В 2014 г. опубликованы японские рекомендации по диагностике и лечению АИП1 [12]. Они составлены в виде клинических вопросов, на которые предлагаются ответы, согласованные экспертами. В рекомендациях предлагается стандартизированный режим терапии ГК для АИП1, а также определены показания для обязательного их назначения. Показаниями для начала терапии ГК являются обструктивная желтуха, упорная боль в животе или спине, диффузное увеличение ПЖ, ассоциированные внепанкреатические IgG4-связанные поражения, а также выраженные нарушения эндокринной и/или экзокринной функции ПЖ. Рекомендуемая дозировка преднизолона для стартовой терапии составляет 0,6 мг/кг/сут на 4 нед, после чего начинается период постепенного снижения на 5 мг каждые 1–2 нед под контролем биохимических (печеночные ферменты), серологических (уровни IgG и IgG4) маркеров и данных визуализации. После достижения дозы 15 мг/сут снижение ГК следует проводить медленнее в течение 3–6 мес до поддерживающей дозы 5–10 мг/сут.

Режим глюкокортикоидной терапии АИП1, применяемый в клинике Мейо, отличается от японского. S.T. Chari и соавт. [39] использовали 11-недельную схему терапии, состоящую из 4-недельного индукционного курса, в течение которого пациенты получали 40 мг преднизолона в сутки, и 8-недельного периода снижения дозы ГК на 5 мг/сут в неделю до полной отмены. В исследовании A. Ghazale и соавт. [16] число рецидивов при такой схеме лечения достигало 53% и в большинстве (71%) случаев обострение возникало в течение 6 мес после отмены ГК. У 8 из 18 (44%) пациентов в этом исследовании возвращение клинических симптомов сопровождалось биохимическим и/или серологическим рецидивом.

Вопрос о необходимости поддерживающей терапии и ее режиме остается открытым [12]. По данным P.A. Hart и соавт. [26], рецидивы АИП1 в большинстве случаев возникают после отмены ГК (67%), а на фоне снижения дозы ГК и в период поддерживающей терапии – в 15 и 18% случаев соответственно. В связи с этим большинство японских авторов рекомендуют длительную поддерживающую терапию – свыше 12 мес [11], а по рекомендациям 2013 г. – до 3 лет в дозе ≥ 5 мг/сут (в преднизолоновом эквиваленте) [12]. Американские исследователи, напротив, учитывая крайне высокую частоту рецидивов АИП1 даже при поддерживающей терапии ГК, предлагают лечить только тех пациентов, у которых рецидив все же возник или имеется высокий риск развития рецидива (например, при проксимальных поражениях желчевыводящих протоков) [19]. Эта стратегия представляется разумной, так как примерно у половины пациентов в их исследовании рецидивы АИП1

не наблюдались даже через 3 года после прекращения терапии ГК, а в случае рецидива все пациенты были курабельны [19].

S.H. Moon и соавт. [6] сообщают о возможности использования двухнедельного курса ГК в дозе 0,5 мг/кг/сут для «пробного лечения» в спорных диагностических случаях АИП1, когда не наблюдается характерной рентгенологической картины и 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 в случае сегментарного/фокального или опухолеподобного очага в ПЖ такое пробное лечение возможно только после проведения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) и биопсии [40].

T. Tomiyama и соавт. [34] впервые показали в сравнительном исследовании эффективность пульс-терапии ГК в индукционном лечении АИП1. Это особенно актуально в случае, когда проводится «пробный курс» терапии и не исключена возможность предстоящего хирургического вмешательства. Пероральный прием ГК требует длительного периода снижения дозы, а прием ≥ 20 мг преднизолона в сутки уже через неделю может стать причиной вторичной надпочечниковой недостаточности из-за угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [41]. T. Tomiyama и соавт. использовали пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 500 мг внутривенно в течение трех последовательных дней на один курс, всего два курса еженедельно, затем назначали преднизолон внутрь по 20 мг/сут с последующим снижением дозы [34]. Группу контроля составили пациенты, получавшие пероральную терапию ГК. С 3-й недели лечение в двух группах было идентичным. Через 2 нед в обеих группах размер ПЖ существенно уменьшился, при этом достоверных различий между группами не было. Также отмечен сравнимый эффект на стенозы желчных протоков, снижение сывороточного IgG4, эндокринную функцию ПЖ. Уровень печеночных проб быстрее снижался в группе пульс-терапии. Также пульс-терапия оказалась эффективна у пациента со стриктурой желчного протока, устойчивой к пероральному приему ГК [34]. Эффективность пульс-терапии ГК, в том числе при неэффективности предшествующей терапии ГК перорально, подтверждена и в других сообщениях [18, 23, 42].

ГК эффективны и являются стандартной стартовой терапией для лечения внепанкреатических локализаций IgG4-связанного заболевания [18]: тубулоинтерстициального и мембранозного нефрита [17, 23], болезни Микулича [10], РПФ [43] и др.

К сожалению, терапия высокими дозами ГК и длительная терапия сопряжена с большим числом неблагоприятных реакций (НР), особенно учитывая преимущественно пожилой возраст пациентов.

Важным вопросом является влияние терапии ГК на толерантность к глюкозе. Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее частых осложнений АИП1, встречающееся более чем у 70% пациентов [11, 44, 45]. С одной стороны, в ряде исследований установлено положительное влияние терапии на эндокринную функцию ПЖ [44], а в японских рекомендациях тяжелое нарушение обмена глюкозы относится к показаниям для начала терапии ГК [12]; с другой стороны, в начале лечения ГК у большого числа пациентов наблюдается обострение диабета, требующее инсулиноте-

рапии [9, 23]. При длительном применении ГК поддерживать нормогликемию также становится трудно [4].

I. Nishimori и соавт. [45] провели крупное многоцентровое исследование, посвященное влиянию ГК на течение СД у пациентов с АИП1. Было включено 167 пациентов с АИП1, и у 111 из них (66,5%) были осложнения в виде СД. Пациенты с СД в этом исследовании были разделены на три группы: первую – с СД, возникшим до дебюта АИП1 (31 больной; 33%), вторую – в которой СД был диагностирован одновременно с АИП1 (48 больных; 52%), и третью – у которых СД возник на фоне лечения (13 больных; 14%). На фоне терапии в первой группе у 8 из 31 (36%) пациентов контроль СД улучшился, у 10 (45%) остался без изменения и только у 4 (18%) появились признаки ухудшения толерантности к глюкозе. Во второй группе у 17 из 48 (55%) пациентов контроль СД улучшился, у 9 (29%) не изменился, а у 5 (16%) отмечалось ухудшение течения СД. В обеих группах было несколько пациентов, не получавших ГК. Авторы не наблюдали существенного влияния ГК на клиническое течение СД [45]. Однако обращает на себя внимание, что число пациентов, не получавших лечения, было столь небольшим (трое в первой группе и пятеро во второй), что эти данные вряд ли можно считать полностью достоверными. Пациенты, у которых СД развился на фоне лечения, были достоверно старше [45].

В других исследованиях также не доказана высокая эффективность ГК в улучшении гликемического контроля [11, 46, 47].

Пульс-терапия ГК может иметь преимущества перед стандартной терапией ГК в отношении действия на эндокринную функцию ПЖ. В исследовании Т. Tomiyama и соавт. [34] в группе, в которой использовалась пульс-терапия ГК для стартового лечения АИП1, отмечено более быстрое восстановление толерантности к глюкозе по сравнению со стандартным режимом терапии.

Создается впечатление, что краткосрочный и долгосрочный эффект ГК на экзо- и эндокринную функцию ПЖ различаются между собой. Так, в исследовании К. Uchido и соавт. [46] после 6 мес стероидной терапии экзокринная функция ПЖ улучшилась у абсолютного большинства больных, однако в долгосрочной перспективе (после 12–18 мес наблюдения) у 60% пациентов наблюдалось прогрессивное ухудшение внешнесекреторной функции.

Частой НР, возникающей на фоне терапии ГК, является остеопороз, частота его серьезных проявлений (компрессионные переломы позвонков и аваскулярный некроз головки бедренной кости) составляет, по данным различных исследований, 2–10% [17, 21, 22]. Т. Kamisawa и соавт. [22] зарегистрировали три случая пневмонии у 459 больных. Также есть сообщения о других инфекционных осложнениях (герпетическая инфекция глаз [29]), случаях психоза [17], бессонницы [48], развитие стероидного ожирения, артериальной гипертензии [48, 49]. Ни об одном случае летального исхода при проведении монотерапии ГК не сообщается.

Базисные противовоспалительные препараты

БПВП не нашли самостоятельного применения в лечении IgG4-СЗ и чаще назначаются вместе с ГК при рецидивирующем течении заболевания и/или при резистентности к ГК [18, 19, 27]. Данные об их использовании чаще носят характер описания отдельных случаев. Добавление БПВП к ГК в начале лечения является спорным вопросом:

80% японских врачей, особенно гастроэнтерологов, относятся к такому назначению отрицательно, в то время как 76% специалистов из других стран согласились, что такая тактика может иметь преимущества в некоторых клинических ситуациях [24].

Единственная крупная работа по использованию БПВП была опубликована Р.А. Hart и соавт. [19] в 2013 г., в ней прослежен опыт лечения АИП1 в клинике Мейо. Исследователи отказались от длительной поддерживающей терапии ГК и предложили альтернативную схему (step-up) лечения рецидивов АИП1. В случае первого рецидива помимо повышения дозы ГК назначался БПВП (азатиоприн 2–2,5 мг/кг/сут, 6-меркаптопурин 1 мг/кг/сут или микофенолата мофетил 750–1000 мг 2 раза в сутки в течение 12–18 мес; n=27), ГК постепенно отменялись со снижением дозы в течение 2–3 мес. Группу контроля составили 24 пациента, получивших при первом рецидиве только ГК. Десять пациентов начали получать БПВП до первого рецидива. При развитии рецидива на фоне терапии БПВП или при непереносимости ГК назначался РТМ (n=12). В качестве рецидива рассматривалось появление новых очагов в ПЖ и/или других органах по данным инструментальных методов исследования или ухудшение печеночных проб, при этом изолированное повышение уровня IgG4 сыворотки в отсутствие рентгенологических и биохимических признаков ухудшения в качестве рецидива не рассматривалось. Средний период наблюдения составил 47 мес (21,6–75,6 мес). Хотя бы один рецидив наблюдался у 46% пациентов в исследуемой группе, у 15% были множественные рецидивы. Частота рецидивов при монотерапии ГК и ГК+БПВП статистически не различались (9 из 24 и 8 из 27 соответственно). В группе монотерапии ГК период до развития рецидива был больше, чем при использовании комбинации ГК и БПВП (в среднем 10,5 и 5,9 мес; p=0,02). Вовлечение других органов, в первую очередь РПФ, было ассоциировано с устойчивостью к терапии БПВП. Замена БПВП (азатиоприна и 6-меркаптопурина на микофенолата мофетил) потребовалась 22% пациентов в связи с развитием НР: тошноты/рвоты, повышения уровней трансаминаз, бактериемии, сыпи, миелосупрессии. Таким образом, авторам не удалось продемонстрировать преимуществ комбинированной схемы лечения с БПВП по сравнению с монотерапией ГК в отношении длительности безрецидивного периода. Примерно у половины пациентов, получавших БПВП, лечение было неэффективно либо развивался рецидив на фоне приема полной дозы препарата [19].

Обнадёживающие результаты были получены Е. Della-Torre и соавт. [30] в отношении поддерживающего лечения метотрексатом после рецидива АИП1 в группе из 10 пациентов. Рецидив купировался ГК и на фоне снижения их дозы назначался метотрексат по 20 мг/нед. Средний период наблюдения составил 21 мес (12–36 мес). Шестеро из 10 пациентов смогли полностью отменить ГК через 6–12 мес. Рецидивов не наблюдалось. Метотрексат был выбран авторами как препарат, который может подавлять активацию Т-клеток, препятствуя выделению ими проинфламаторных цитокинов, и секрецию миофибробластами экстрацеллюлярного матрикса [30].

Ритуксимаб

РТМ – химерное моноклональное антитело к CD20-антигену В-лимфоцитов, одобренное в 1997 г. для лечения неходжкинских лимфом, в настоящий момент применяет-

ся в лечении тяжелых проявлений многих аутоиммунных заболеваний: ревматоидного артрита, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами васкулитов, а по не зарегистрированным показаниям (off-label) в лечении системной красной волчанки, болезни Шегрена, системной склеродермии, криоглобулинемического васкулита, воспалительных миопатий [50], а также обыкновенной пузырчатки — заболевания, в патогенезе которого важную роль играют IgG 4-го субкласса [51].

РТМ является эффективным и перспективным препаратом в лечении IgG4-C3. Применяется он в основном в случаях часто рецидивирующего течения заболевания и устойчивости к ГК и БПВП [19, 29], однако может применяться и для стартовой терапии у пациентов, требующих срочного начала лечения, при невозможности назначения достаточных доз ГК [24]. Ограничение более широкого применения РТМ на сегодняшний день в основном связано с высокой стоимостью такого лечения; например, в Японии оно не покрывается медицинской страховкой и практически недоступно для пациентов с IgG4-C3 [9, 24]. Имеются единичные описания случаев лечения IgG4-C3 РТМ в Японии, причем не очень удачных. У пациентки J. Marakami и соавт. [52] после 4 курсов полихимиотерапии по схеме СНОР [циклофосфамид (С), доксорубин (Н), онковин (О), преднизолон (Р)] и большого количества курсов РТМ (суммарно 16 курсов по 375 мг/м²) заболевание рецидивировало, контроль над симптомами в итоге был достигнут при использовании стандартной терапии ГК. В серии из трех пациентов M. Yamamoto и соавт. [53] наблюдали множественные рецидивы IgG4-C3 на фоне терапии РТМ, однако следует отметить, что применявшийся режим терапии (всего 500 мг РТМ на введение с повторными курсами при обострении), вероятно, не является оптимальным.

Для лечения IgG4-C3 в большинстве работ используются стандартные схемы введения РТМ: две дозы по 1000 мг с интервалом в 15 дней [20, 48, 49, 54] или четыре дозы по 375 мг/м² с интервалом в неделю [29, 48] со стандартной премедикацией 100 мг метилпреднизолона внутривенно. Тактика поддерживающей терапии РТМ не разработана [24]. Профилактические курсы проводятся через фиксированные промежутки времени (каждые 2–3 мес) в одних исследованиях [19, 48], с постепенным удлинением межфузионного периода до 3–4–6 мес [48], или с началом восстановления популяции В-клеток с появлением симптомов обострения заболевания — в других [24, 49].

Первое сообщение об эффективности РТМ в лечении IgG4-C3 появилось в 2008 г. M. Torazian и соавт. [29] из клиники Мейо опубликовали описание случая успешного лечения часто рецидивирующего IgG4-связанного склерозирующего холангита, резистентного к ГК и БПВП (6-меркаптопурином).

В 2010 г. практически одновременно появляются две публикации — описание четырех пациентов с IgG4-C3 из Центральной больницы штата Массачусетс, США [49], и описание первого опыта применения в России РТМ для лечения болезни Микулича в ФГБНУ НИИР им. В.А. Наsonoной [55].

В работе американских авторов [49] описываются четыре пациента с длительно текущим рецидивирующим IgG4-C3 с мультиорганным поражением, двое из которых резистентны к ГК и БПВП (миклофенолата мофетил, метотрексат, 6-меркаптопурин), а двое других — с плохой

переносимостью ГК. У всех пациентов отмечено быстрое клиническое улучшение (снижение уровней печеночных ферментов, уменьшение размеров слезных и слюнных желез) в течение 2–4 нед с момента первой инфузии РТМ, снижение уровня общего IgG и IgG4 сыворотки, что позволило у всех больных полностью отменить ГК и БПВП спустя 1–6 мес. Важными находками данной работы являются два факта: во-первых, продемонстрирована высокая эффективность РТМ даже при длительном анамнезе заболевания и резистентности к другой терапии, во-вторых, показано, что под действием терапии снижается только уровень IgG4 сыворотки, при этом уровни других субклассов IgG значимо не изменяются [49], что подтверждено и в последующем исследовании тех же авторов [54]. Известно, что РТМ вызывает деплецию всех клеток В-клеточного ряда от пре-В-лимфоцитов до зрелых В-лимфоцитов, но не плазматических клеток, на поверхности которых антиген CD20 отсутствует. Таким образом, наблюдаемый эффект изолированного исчезновения IgG4 из крови можно объяснить тем, что IgG4+ плазматиты являются более короткоживущими по сравнению с клетками, экспрессирующими другие субклассы IgG [49]. Однако, вероятно, имеются и другие механизмы действия РТМ при IgG4-C3. Так, K.E. Grimm и соавт. [56] обнаружили, что у больных с IgG4-связанной лимфаденопатией антиген CD20 может сохраняться на поверхности IgG4-синтезирующих плазматических клеток. Также нельзя исключать опосредованного действия В-клеточной деплеции на Т-клеточное звено, играющее важную роль в патогенезе IgG4-C3 [48]. Кроме того, в недавно опубликованной работе E. Della-Torre и соавт. [57] было показано, что РТМ не только приводит к существенному уменьшению содержания в тканях IgG4+ плазматических клеток и CD3+ Т-лимфоцитов, но и снижает число миофибробластов в коже, а также подавляет их активацию, т. е. обладает потенциально антифиброзным действием, что особенно важно при IgG4-C3.

В 2012 г. A. Khosroshahi и соавт. [54] опубликовали описание успешного применения РТМ уже у 10 пациентов с IgG4-C3, которое подтвердило высокую эффективность и обоснованность его применения в лечении этого заболевания. Большинство пациентов в этой работе имели мультиорганные внепанкреатические поражения, на момент проведения терапии РТМ 6 пациентов получали ГК. Девять из десяти (90%) пациентов имели улучшение в течение первого месяца с момента начала терапии РТМ, к концу 6-го месяца у всех больных удалось отменить ГК и БПВП. Ответ на терапию РТМ не зависел от уровня IgG4 сыворотки, но у двух пациентов, имевших обострения, IgG4 сыворотки сохранялся стабильно высоким. Обострения заболевания у этих больных наблюдались неоднократно и происходили каждый раз примерно через 6 мес после введения РТМ на фоне восстановления числа В-клеток в крови и нового повышения уровня IgG4 сыворотки, повторные курсы РТМ были эффективны. При этом у 6 пациентов со средним периодом наблюдения 9,6 мес (4–14 мес) рецидивов болезни не отмечалось даже после восстановления числа В-клеток. На фоне терапии отмечено две серьезных НР: тяжелый приступ бронхообструкции у одного пациента с плохо контролируемой астмой, возникший после первой инфузии РТМ и потребовавший лечения в стационарных условиях, и реактивация вируса гепатита В у одного пациента с нераспознанным хроническим гепатитом В

на стадии первичного обследования. При продвинутых стадиях фиброзных поражений ответа на терапию практически не наблюдалось.

В статье В.И. Васильева и соавт. [55] описывается первый российский опыт успешного лечения РТМ молодой женщины с длительным анамнезом болезни Микулича и неэффективностью предшествующего лечения ГК и полихимиотерапии (6 курсов СНОР). После трех поддерживающих курсов РТМ у пациентки развился стойкий гуморальный иммунодефицит по всем трем типам иммуноглобулинов, вероятно, связанный с предшествующей полихимиотерапией (неопубликованные данные).

В январе 2015 г. завершилась II фаза первого проспективного открытого исследования, посвященного оценке эффективности и переносимости РТМ у пациентов с IgG4-СЗ [20]. Было включено 30 пациентов с активным гистологически верифицированным IgG4-СЗ, имевших 37 различных манифестаций. Большинство пациентов имели предикторы развития рецидива заболевания (мультиорганное поражение, предшествующие рецидивы, неэффективность предшествующей терапии БПВП). Среднее число пораженных органов было 3,5 (1–8). Длительность наблюдения составила 12 мес. На момент начала исследования четыре пациента получали ГК, 22 (73%) имели в анамнезе курсы лечения ГК с последующим рецидивом, 7 получали БПВП и 6 имели в анамнезе курсы РТМ. Основным показателем эффективности считалось снижение индекса активности на два пункта и более по сравнению с исходным на фоне отсутствия обострений заболевания и полной отмены ГК со 2-го по 6-й месяц с момента начала терапии РТМ. Монотерапию РТМ получали 26 (87%) пациентов. 97% пациентов к 6-му месяцу ответили на терапию, причем улучшение обычно наблюдалось быстро, в течение 2 нед с момента первой инфузии РТМ. Целевой уровень эффективности был достигнут у 23 из 30 (77%) пациентов. Причиной недостаточной эффективности у 6 из 7 пациентов была невозможность отмены ГК спустя 2 мес от начала терапии РТМ. Полной ремиссии к 6-му месяцу достигли 14 из 30 (47%) пациентов, а при исключении показателя повышения IgG4 сыворотки – 18 из 30 (60%), при этом пациенты с меньшим числом пораженных органов достигали ремиссии достоверно чаще. Разницы в чувствительности различных локализаций IgG4-СЗ к терапии РТМ не отмечено. Зарегистрировано три рецидива в период до 6 мес от начала терапии РТМ и четыре рецидива в период от 6 до 12 мес от начала терапии, при этом в четырех случаях рецидив наблюдался в жизненно важных органах и требовал срочной терапии. Уровень IgG4 сыворотки, который был повышен у 19 (63%) пациентов в начале исследования, начинал быстро снижаться после начала лечения РТМ у всех пациентов, однако нормализовался только у 8 из 19 (42%), в некоторых случаях он достигал нормальных значений спустя несколько месяцев после начала клинической ремиссии. Отменить ГК к 12-му месяцу наблюдения смогли 27 (90%). Терапия РТМ хорошо переносилась, серьезных НР не зафиксировано.

Высокая эффективность РТМ подтверждена и в исследовании Р.А. Hart и соавт. [19] на группе пациентов с панкреатическими и гепатобилиарными IgG4-связанными поражениями. Двенадцать пациентов получили РТМ в связи с устойчивостью к предшествующей терапии ГК, БПВП или с непереносимостью ГК. Четверо пациентов из пяти, получавших ГК, смогли их отменить, билиар-

ные стенты были удалены у двух из трех пациентов без рецидива обструктивной желтухи и ухудшения печеночных проб. Десять (83%) пациентов достигли полной ремиссии с полным разрешением стенозов желчных протоков по данным ЭРХПГ в среднем через 4,5 мес (2,3–9,9 мес), в одном случае отмечена неполная ремиссия (стабилизация рентгенологической картины, сохранялась необходимость в ГК), еще у одного пациента не произошло полной нормализации печеночных проб и рентгенологической картины, при дообследовании у него была выявлена холангиокарцинома. Поддерживающие курсы РТМ проводились каждые 2–3 мес в течение 2 лет. В данной работе отмечен только один рецидив спустя 2 года от начала лечения, который был успешно купирован повторным назначением РТМ.

В ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва) накоплен свой достаточно успешный опыт лечения IgG4-СЗ РТМ. В работе С.Х. Седышева и соавт. [58] РТМ использовался в основном в сочетании с БПВП (циклофосфаном), у всех 10 пациентов отмечен быстрый ответ на терапию.

Обращают на себя внимание хорошая переносимость и отсутствие серьезных НР даже при проведении большого количества частых поддерживающих курсов РТМ. В работе А. Wu и соавт. [48] при длительном [в среднем 32 мес (7–65 мес)] наблюдении пациентов с IgG4-связанным поражением орбит, некоторые из которых получали до 20 поддерживающих курсов, отмечено длительное безрецидивное течение и отсутствие значимых НР.

Таким образом, РТМ, вероятно, может оказаться хорошей альтернативой ГК, в том числе и экономически оправданной, с учетом дополнительных затрат на мониторинг и лечение многочисленных осложнений, возникающих в процессе терапии ГК.

Хирургическое лечение

Хирургические методики имеют вспомогательное значение в лечении IgG4-СЗ. При некоторых локализациях заболевания, например при IgG4-связанном аортите с развитием аневризмы аорты, большинству пациентов проводится хирургическое лечение для предотвращения жизнеугрожающих осложнений [24]. Также хирургическое лечение оправдано в случае формирования необратимых фиброзных изменений в органе, например при тиреоидите Риделя, которые не поддаются терапевтическому воздействию [24]. 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. Такие операции чаще всего обусловлены ошибочным диагнозом рака [18, 27, 39]. Однако в исследовании Р.А. Hart и соавт. [19] было отмечено, что в первые 12 мес от начала лечения у пациентов с АИП1 на фоне медикаментозной терапии уровень рецидивов был выше, чем в группе с хирургическим лечением (48 и 11% соответственно; $p < 0,001$).

Обструктивная желтуха за счет ассоциированного склерозирующего холангита является одним из наиболее частых проявлений АИП1 [12]. Проведение дренирующих вмешательств, эндоскопическая имплантация билиарных стентов или чрескожное чреспеченочное дренирование занимают важное место в лечении этого проявления АИП1 и IgG4-связанного склерозирующего холангита. Интересной особенностью является то, что после дренирующего вмешательства отмечалось наступление ремиссии у суще-

ственного процента пациентов с IgG4-C3 даже без назначения ГК [14, 26]. Данное вмешательство показано пациентам с гипербилирубинемией >3 мг/дл перед назначением ГК [12, 22]. По данным Т. Камисава и соавт. [22], в рутинной практике лечения АИП с обструктивной желтухой в Японии 77% пациентов проводятся дренирующие операции.

Таким образом, несмотря на хороший в большинстве случаев первичный ответ ведение пациентов с IgG4-C3 остается непростой задачей из-за частых рецидивов и отсутствия единых подходов к лечению и мониторингу активности заболевания. Тщательное наблюдение за состоянием пациента в сочетании с регулярным биохимическим, серологическим и рентгенологическим контролем необходимо

ЛИТЕРАТУРА

- 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: 10.3109/s10165-011-0571-z
- Седышев СХ, Васильев ВИ, Ковригина АМ, Насонов ЕЛ. IgG4-связанное системное заболевание. Современный взгляд на «старые» болезни. Научно-практическая ревматология. 2012;50(5):64-72 [Sedyshv SK, Vasiliev VI, Kovrigina AM, Nasonov EL. IgG4-linked systemic disease. modern outlook on «old» disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(5):64-72 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-1184
- Khosroshahi A, Stone JH. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Jan;23(1):67-71. doi: 10.1097/BOR.0b013e328341a240
- Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. 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
- Moon SH, Kim MH, Park DH, et al. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study. *Gut*. 2008 Dec;57(12):1704-12. doi: 10.1136/gut.2008.150979
- Otsuki M, Chung JB, Okazaki K et al. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2008;43(6):403-8. doi: 10.1007/s00535-008-2205-6
- 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
- Masaki Y, Shimizu H, Sato Nakamura T, et al. IgG4-related disease: diagnostic methods and therapeutic strategies in Japan. *J Clin Exp Hematop*. 2014;54(2):95-101. doi: 10.3960/jslr.54.95
- Shimizu Y, Yamamoto M, Naishiro Y, et al. Necessity of early intervention for IgG4-related disease – delayed treatment induces fibrosis progression. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Apr;52(4):679-83. doi: 10.1093/rheumatology/kes358
- Kubota K, Watanaba S, Uchiyama T, et al. Factors predictive of relapse and spontaneous remission of autoimmune pancreatitis patients treated/not treated with corticosteroids. *J Gastroenterol*. 2011 Jun;46(6):834-42. doi: 10.1007/s00535-011-0393-y
- Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014 Jun;49(6):961-70. doi: 10.1007/s00535-014-0945-z
- Kamisawa T, Okamoto A. Prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2007 May;42 Suppl 18:59-62. doi: 10.1007/s00535-007-2052-x
- Ozden I, Dizdaroglu F, Poyanli A, et al. Spontaneous regression of a pancreatic head mass and biliary obstruction due to autoimmune pancreatitis. *Pancreatol*. 2005;5(2-3):300-3. doi: 10.1159/000085287
- Miura H, Miyachi Y. IgG4-related retroperitoneal fibrosis and sclerosing cholangitis independent of autoimmune pancreatitis. A recurrent case after a 5-year history of spontaneous remission. *JOP*. 2009 Jul 6;10(4):432-7.
- Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology*. 2008 Mar;134(3):706-15. doi: 10.1053/j.gastro.2007.12.009
- Saeki T, Kawano M, Mizushima I, et al. The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease. *Kidney Int*. 2013 Oct;84(4):826-33. doi: 10.1038/ki.2013.191
- Kim HM, Chung MJ, Chung JB. Remission and relapse of autoimmune pancreatitis: focusing on corticosteroid treatment. *Pancreas*. 2010 Jul;39(5):555-60. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181c8b4a5
- Hart PA, Topazian MP, Witzig TE, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut*. 2013 Nov;62(11):1607-15. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302886
- Carruthers MN, Topazian MP, 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
- Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut*. 2007 Dec;56(12):1719-24. doi: 10.1136/gut.2006.115246
- Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009 Nov;58(11):1504-7. doi: 10.1136/gut.2008.172908
- Васильев ВИ, Логвиненко ОА, Седышев СХ и др. IgG4-связанное заболевание. Клинические наблюдения. Научно-практическая ревматология. 2013;51(5):578-85 [Vasilyev VI, Logvinenko OA, Sedyshv SKh, et al. IgG4-related disease. Clinical notes. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(5):578-85 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1552
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheum*. 2015 Jul;67(7):1688-99. doi: 10.1002/art.39132
- Ghazale A, Chari ST. Optimising corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2007 Dec;56(12):1650-2. doi: 10.1136/gut.2007.129833

не только в период активной терапии, но и после ее окончания в течение неопределенно длительного времени.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование, лекции или гранты по теме исследования.

26. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut*. 2013 Dec;62(12):1771-6. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303617
27. Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, et al. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009 Oct;7(10):1089-96. doi: 10.1016/j.cgh.2009.03.021
28. Buechter M, Klein CG, Kloeters C, et al. Tacrolimus as a reasonable alternative in a patient with steroid-dependent and thiopurine-refractory autoimmune pancreatitis with IgG4-associated cholangitis. *Z Gastroenterol*. 2014 Jun;52(6):564-8. doi: 10.1055/s-0034-1366331
29. Topazian M, Witzig TE, Smyrk TC, et al. Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Mar;6(3):364-6. doi: 10.1016/j.cgh.2007.12.020
30. Della-Torre E, Campochiaro C, Bozzolo EP, et al. Methotrexate for maintenance of remission in IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Oct; 54(10):1934-6. doi: 10.1093/rheumatology/kev244
31. Khan ML, Colby TV, Viggiano RW, et al. Treatment with bortezomib of a patient having hyper IgG4 disease. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010 Jun;10(3):217-9. doi: 10.3816/CLML.2010.n.034
32. Miyata KN, Kihira H, Haneda M, et al. IgG4-related tubulointerstitial nephritis associated with membranous nephropathy in two patients: remission after administering a combination of steroid and mizoribine. *Case Rep Nephrol*. 2014;2014:678538. doi: 10.1155/2014/678538
33. Vaglio A, Palmisano A, Alberici F, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Jul 23;378(9788):338-46. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60934-3
34. Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, et al. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2011 May;46(5):696-704. doi: 10.1007/s00535-010-0361-y
35. Ko SB, Mizuno N, Yatabe Y, et al. Corticosteroids correct aberrant CFTR localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010 May;138(5):1988-96. doi: 10.1053/j.gastro.2010.01.001
36. Hirano K, Shiratori Y, Komatsu Y, et al. Involvement of the biliary system in autoimmune pancreatitis: a follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003 Nov;1(6):453-64. doi: 10.1016/S1542-3565(03)00221-0
37. Kanno A, Masamune A, Okazaki K, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas*. 2015 May;44(4):535-9. doi: 10.1097/MPA.0000000000000325
38. Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Indication for steroid therapy in autoimmune pancreatitis patients without obstructive jaundice. Abstract. 2nd International symposium on IgG4-RD and associated conditions. 2014.
39. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Aug;4(8):1010-6. doi: 10.1016/j.cgh.2006.05.017
40. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014 Apr;49(4):567-88. doi: 10.1007/s00535-014-0942-2
41. Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, et al. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med*. 1993 Dec 15;119(12):1198-208. doi: 10.7326/0003-4819-119-12-199312150-00007
42. Matsushita M, Yamashina M, Ikeura T, et al. Effective steroid pulse therapy for the biliary stenosis caused by autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:220-1.
43. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, et al. Rethinking Ormond's disease: «idiopathic» retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine (Baltimore)*. 2013 Mar;92(2):82-91. doi: 10.1097/MD.0b013e318289610f
44. Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, et al. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas*. 2003 Oct;27(3):235-8. doi: 10.1097/00006676-200310000-00007
45. Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, et al. Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis: findings from a nationwide survey in Japan. *Pancreas*. 2006 Apr;32(3):244-8. doi: 10.1097/01.mpa.0000202950.02988.07
46. Uchida K, Yazumi S, Nishio A, et al. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2009;44(7):726-32. doi: 10.1007/s00535-009-0049-3
47. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, et al. Extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2005 Nov-Dec;39(10):904-7. doi: 10.1097/01.mcg.0000180629.77066.6c
48. Wu A, Andrew NH, Tsirbas A, et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related orbital disease: experience from five cases. *Eye (Lond)*. 2015 Jan;29(1):122-8. doi: 10.1038/eye.2014.251
49. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, et al. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum*. 2010 Jun;62(6):1755-62. doi: 10.1002/art.27435
50. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. 344 с. [Nasonov EL, editor. *Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab* [Anti-B-cell therapy in rheumatology: Focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. 344 p.]
51. Zambruno G, Borradori L. Rituximab immunotherapy in pemphigus: therapeutic effects beyond B-cell depletion. *J Invest Dermatol*. 2008 Dec;128(12):2745-7. doi: 10.1038/jid.2008.330
52. Murakami J, Matsui S, Ishizawa S, et al. Recurrence of IgG4-related disease following treatment with rituximab. *Mod Rheumatol*. 2013 Nov;23(6):1226-30. doi: 10.3109/s10165-012-0738-2
53. Yamamoto M, Awakawa T, Takahashi H. Is rituximab effective for IgG4-related disease in the long term? Experience of cases treated with rituximab for 4 years. *Ann Rheum Dis*. 2015 Aug;74(8):e46. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207625
54. Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, et al. Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: lessons from 10 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2012 Jan;91(1):57-66. doi: 10.1097/MD.0b013e3182431ef6
55. Васильев ВИ, Пальшина СГ, Симонова МВ и др. Первый опыт использования ритуксимаба в терапии болезни Микулича. *Терапевтический архив*. 2010;82(6):62-6 [Vasil'ev VI, Pal'shina SG, Simonova MV, et al. The first experience with rituximab in the treatment of Mikulic's disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2010;82(6):62-6 (In Russ.)].
56. Grimm KE, Bakke A, O'Malley DP. Abnormal expression of CD20 on IgG4 plasma cells associated with IgG4-related lymphadenopathy. *Arch Pathol Lab Med*. 2013 Sep;137(9):1282-5. doi: 10.5858/arpa.2012-0466-OA
57. Della-Torre E, Feeney E, Deshpande V, et al. B-cell depletion attenuates serological biomarkers of fibrosis and myofibroblast activation in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2015 Dec;74(12):2236-43. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205799
58. Седышев СХ, Васильев ВИ, Ковригина АМ и др. Заболевание, связанное с IgG4: характеристика группы больных и терапия ритуксимабом. *Терапевтический архив*. 2013;85(2):48-53 [Sedyshev SKh, Vasil'ev VI, Kovrigina AM, et al. The disease is associated with IgG4: the characteristic group of patients and rituximab therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2013;85(2):48-53 (In Russ.)].