

Новые классификационные критерии IgG4-связанного заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR)/Европейской антиревматической лиги (EULAR), 2019 г.

Сокол Е.В.

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; sokol@gmail.com

Contact: Evgenya Sokol; sokol@gmail.com

Поступила: 02.06.2020

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) – системное иммуновоспалительное заболевание, протекающее с гиперсекрецией IgG4 в сыворотке и/или тканях пораженных органов у большинства пациентов [1]. Понятие об IgG4-C3 как отдельной нозологической единице, «новом» системном заболевании стало складываться с начала 2000-х гг., когда впервые была обнаружена гиперпродукция IgG4 у пациентов с аутоиммунным лимфоплазматическим панкреатитом, а затем при других фибровоспалительных заболеваниях и «псевдоопухолях», некоторые из которых были известны ранее под разными названиями (болезнь Микулича, опухоль Кютнера и др.) [2, 3]. При IgG4-C3 может поражаться практически любой орган человека, с чем связан полиморфизм клинических проявлений и трудности диагностики. Кроме того, в настоящее время не идентифицирован универсальный диагностический биомаркер этого заболевания, так как гиперпродукция IgG4 в сыворотке и тканях носит неспецифический характер и может наблюдаться при многих патологических состояниях [4–6]. В 2011 г. были предложены универсальные диагностические критерии IgG4-C3 и методические рекомендации по проведению патоморфологической диагностики данного заболевания [7, 8]. Однако в основе этих критериев лежит выявление гиперсекреции IgG4 – признака недостаточно специфического, поэтому если подходить к использованию данных критериев формально, то многие ревматические заболевания и злокачественные новообразования могут быть ошибочно классифицированы как IgG4-C3. Методические рекомендации

В статье рассматриваются новые классификационные критерии IgG4-связанного заболевания Европейской антиревматической лиги (EULAR)/Американской коллегии ревматологов (ACR) (2019), их основные отличия от универсальных диагностических критериев IgG4-C3 (Umehara, 2011) и даны комментарии по их применению.

Ключевые слова: IgG4-связанное заболевание, синдром Шёгрена.

Для ссылки: Сокол Е.В. Новые классификационные критерии IgG4-связанного заболевания Американской коллегии ревматологов (ACR)/Европейской антиревматической лиги (EULAR), 2019. Научно-практическая ревматология 2020;58 (4): 368–375.

THE NEW 2019 AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY (ACR)/EUROPEAN LEAGUE AGAINST RHEUMATISM (EULAR) CLASSIFICATION CRITERIA FOR IGG4-RELATED DISEASE

Sokol E.V.

This paper considers the new 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease, discusses essential differences with IgG4-RD comprehensive diagnostic criteria (Umehara H., 2011) and comments their potential use in clinical practice.

Key words: IgG4-related disease, primary Sjogren's syndrome, Castleman disease, retroperitoneal fibrosis/.

For reference: Sokol E.V. The new 2019 American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR) classification criteria for IgG4-related disease. Nauchno-Practicheskaya Revmatologia=Rheumatology Science and Practice.2020; 58(4): 368–375 (In Russ)

doi: 10.47360/1995-4484-2020-368-375

по патоморфологической диагностике IgG4-C3 является важным дополнением критериев, поскольку в них подробно рассматриваются гистологические признаки и подчеркивается важность не только обнаружения повышенной секреции IgG4 в ткани пораженного органа, но и выраженности гиперсекреции [8].

С накоплением клинических данных и с учетом современных требований «доказательного» подхода к терапии заболеваний назрела необходимость в систематизации накопленного опыта по диагностике IgG4-C3. Для организации клинических исследований, направленных на разработку новых подходов к терапии заболевания, необходимо было создать классификационные критерии, которые позволили бы подбирать более однородные группы пациентов. Данная работа активно велась на протяжении более чем 3 лет группой международных экспертов, и в 2020 г. были опубликованы валидированные классификационные критерии IgG4-C3 Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR) [9]. При разработке критериев использовался дельфийский метод, их валидация проведена на 2 больших проспективных когортах пациентов, данные о которых были предоставлены исследователями со всех континентов. Новые критерии предусматривают 3 «больших шага»: 1) подтверждение наличия «входного» критерия; 2) отсутствие критериев исключения; 3) собственно классификационные критерии и финальный подсчет баллов (табл. 1).

При числе набранных баллов ≥ 20 специфичность критериев составляет 97,8%, а чувствительность 82%. Это

Таблица 1. Классификационные критерии IgG4-C3 Европейской антиревматической лиги (EULAR), Американской коллегии ревматологов (ACR) (2019) [9]

Шаги	Оценка
Шаг 1. Критерий входа	Да/Нет
Характерная клиническая или радиологическая картина поражения «типичного» органа (т.е. поджелудочной железы, слюнных желез, желчных путей, почек, легких, аорты, забрюшинного пространства, твердой мозговой оболочки или щитовидной железы (по типу склерозирующего тиреоидита Риделя)) ИЛИ морфологическое подтверждение воспалительного процесса с лимфоплазмочитарной инфильтрацией в одном из выше перечисленных органах без определенной нозологической принадлежности	
Шаг 2. Критерии исключения	Да/Нет
<i>Клинический:</i> – лихорадка (> 38 ° C); – отсутствие объективного ответа на терапию глюкокортикоидами (минимальная доза 40 мг/сут преднизолона (0,6 мг/кг) в течение 4 нед)	
<i>Серологический:</i> – необъяснимая лейкопения или тромбоцитопения; – эозинофилия периферической крови (>3×10 ⁹ /л); – положительные антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) (особенно к протеиназе 3 или миелопероксидазе); – положительные анти-Ro/SSA и/или анти-La/SSB; – положительные анти-дс ДНК, анти- РНП или анти-Sm; – наличие других болезнь-специфических антител (анти-Jo-1, анти-S cl-70); – криоглобулинемия (I, II и III типа)	
<i>Рентгенологический:</i> – картина, подозрительная на злокачественное образование или инфекцию, в случае если не проведено адекватное дообследование для исключения данного состояния; – быстрая прогрессия; – изменения длинных трубчатых костей, характерные для болезни Эрдгейма–Честера; – спленомегалия (>14 см)	
<i>Патоморфологический:</i> – клеточный инфильтрат, подозрительный на наличие злокачественного заболевания (если не было проведено адекватного дополнительного обследования); – маркеры миофибробластической опухоли; – выраженный нейтрофильный инфильтрат; – некротизирующий васкулит; – выраженный некроз; – преимущественно гранулематозный тип воспаления; – гистологические признаки макрофагально/гистиоцитарного расстройства (экспрессия S-100, эмпериполез)	
<i>Подтвержденный диагноз:</i> – мультицентрической болезни Кастлемана; – воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона или неспецифического язвенного колита (если присутствует только поражение панкреатобилиарной зоны); – тиреоидита Хашимото (в случае изолированного поражения щитовидной железы)	
Если у пациента есть критерий входа и отсутствуют критерии исключения, переходите в шаг 3	
Шаг 3. Критерии включения	
<i>Гистология:</i> – неинформативная биопсия; – выраженный лимфоцитарный инфильтрат; – выраженный лимфоцитарный инфильтрат и облитерирующий флебит; – выраженный лимфоцитарный инфильтрат и муароподобный (сториформный) фиброз с/без облитерирующим флебитом	0 +4 +6 +13
<i>Иммуногистохимия:</i> – соотношение IgG4+/IgG+ = 0–40% или не определяется*. И число IgG4+ клеток 0–9 в поле зрения при большом увеличении (далее просто п/з): 1) соотношение IgG4+/IgG+ ≥41%. И число IgG4+ клеток 0–9 в п/з или не определяется*; ИЛИ 2) соотношение IgG4+/IgG+ = 0–40% или не определяется*. И число IgG4+ клеток ≥10 в п/з. 1) соотношение IgG4+/IgG+ = 41–70% И число IgG4+ клеток ≥10 в п/з; ИЛИ 2) соотношение IgG4+/IgG+ ≥71% И число IgG4+ клеток 10–50 в п/з. 1) соотношение IgG4+/IgG+ ≥71% И число IgG4+ клеток ≥51 в п/з	0 +7 +14 +16

Шаги	Оценка
Уровень IgG4 в сыворотке крови:	
– нормальный или не исследовался;	0
– > нормального, но <2 норм**;	+4
– 2–5 норм**;	+6
– >5 норм**	+11
Состояние слезных, околоушных, подчелюстных и подъязычных слюнных желез с двух сторон:	
– не увеличены;	0
– вовлечена 1 пара желез;	+6
– вовлечено 2 и более пары желез	+14
Органы грудной клетки:	
– не исследовались или отсутствие признаков, перечисленных ниже;	0
– утолщение тканей по ходу бронховаскулярных пучков и утолщение септальной плевры;	+4
– паравертебральные мягкотканые образования вдоль позвоночника	+10
Поджелудочная железа и желчные протоки:	
– не исследовались или отсутствие признаков, перечисленных ниже;	0
– диффузное ($\geq 2/3$ размеров органа) увеличение поджелудочной железы (утеряна дольчатость);	+8
– диффузное увеличение поджелудочной железы с появлением ореола пониженной контрастности по типу капсулы;	+11
– любой из вышеперечисленных вариантов поражения поджелудочной железы и билиарного дерева	+19
Почки:	
– не исследовались или отсутствие признаков, перечисленных ниже;	0
– гипокомплементемия;	+6
– утолщение почечных лоханок/мягкотканное образование;	+8
– двусторонние гиподенные очаги в корковом слое	+10
Забрюшинное пространство:	
– не исследовались или отсутствие признаков, перечисленных ниже;	0
– диффузное утолщение стенки брюшной аорты;	+4
– циркулярное или антеролатеральное мягкотканное образование вокруг инфраренального отдела аорты или подвздошных артерий	+8

Шаг 4. Подсчет суммы баллов

Случай может быть классифицирован как IgG4-C3, если:

Соблюден критерий входа;

Нет критериев исключения;

Число набранных баллов ≥ 20

*Относится к случаям, когда морфолог не может точно подсчитать число клеток из-за дефектов окраски иммуногистохимического препарата, однако может быть уверен, что их число более 10 в п/зр.

**Учитывается верхнее значение референса лаборатории, в которой проводилось исследование IgG4 сыворотки.

достаточно высокие показатели, позволяющие, с одной стороны, создать достаточно однородные группы пациентов, а с другой — диагностировать заболевание у большинства пациентов, страдающих данной патологией.

Шаг 1. Критерий входа: наличие типичной клинической и радиологической картины IgG4-C3 или характерной патоморфологической картины в органе-мишени

Комментарий. Данный критерий является обязательным и в его отсутствие дальнейший алгоритм диагностики IgG4-C3 неприменим. Несмотря на большое число возможных клинических проявлений, со временем стало очевидным, что при IgG4-C3 все же преимущественно поражаются определенные органы: большие слюнные железы, слезные железы, поджелудочная железа и желчные потоки, забрюшинная клетчатка и крупные сосуды (аорта), почки, легкие [10–14]. Поражение некоторых органов, например, щитовидной железы, встречается нечасто, но может быть специфичным (склерозирующий тиреоид Риделя) и поэтому включено в число типичных проявлений IgG4-C3. К характерным проявлениям IgG4-C3 относятся увеличение или опухолеподобное поражение

органа, кроме: 1) желчных протоков, где преобладает сужение протоков; 2) аорты, где типично утолщение стенок или аневризматическое расширение; 3) легких, в которых обычно встречается утолщение бронховаскулярных пучков [9]. Патоморфологическая диагностика (гистологическое и иммуногистохимическое исследование остается краеугольным камнем диагноза IgG4-C3. Учитывая особенности клинической картины IgG4-C3, характеризующиеся образованием опухолеподобных узлов в разных органах пациенты часто подвергаются неоправданным хирургическим вмешательствам по поводу предполагаемой опухоли. С другой стороны, всегда следует сохранять онкологическую настороженность, особенно учитывая возможность ассоциации IgG-C3 с опухолями, особенно лимфопролиферативными [15, 16]. Одной из важных задач было создание таких критериев, которые позволяли бы в типичных случаях поставить диагноз IgG4-C3 без биопсии, особенно в случаях поражения органов, проведение биопсии которых сопряжено со значительным риском для здоровья пациентов [9]. Однако, по нашему мнению, во всех случаях следует стремиться к морфологическому подтверждению

диагноза IgG4-C3 с применением минимально инвазивных вмешательств [11].

Шаг 2. Критерии исключения

Новые критерии, пожалуй, единственные в ревматологии, которые включают «критерии исключения». При выявлении любого из них пациент не может быть классифицирован как страдающий IgG4-C3 [9]. Однако комплекс необходимых анализов и дополнительных «визуализационных» исследований определяется лечащим врачом в зависимости от локализации поражения и имеющейся симптоматики. В этом разделе определяются рамки дифференциального диагноза, напоминая врачу о наиболее частых заболеваниях, напоминающих IgG4-C3. К ним относятся злокачественные опухоли и лимфопролиферативные заболевания, системные васкулиты, ассоциированные с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА-СВ), другие ревматические заболевания (болезнь Шегрена, системная красная волчанка), редкие заболевания, такие как болезнь Эрдгейма–Честера и другие варианты гистиоцитозов, мультицентрический вариант болезни Кастлемана. Частота выявления критериев исключения в валидационных когортах пациентов с IgG4-C3 не превышала 2% [9].

Клинические критерии исключения. IgG4-C3 по своей сути является доброкачественным состоянием, для которого характерно медленное прогрессирование патологического процесса в течение многих месяцев и даже лет и хороший «ответ» на терапию [1, 11, 17]. Поскольку основным проявлением IgG4-C3 является появление «плюс»-ткани, в клинической картине заболевания в первую очередь преобладают симптомы сдавления (при поражении внутренних органов) и визуальные признаки увеличения расположенных поверхностно органов [11]. Наличие выраженных конституциональных симптомов, фебрильной лихорадки, похудания не характерно для IgG4-C3 и всегда должно заставлять провести дополнительные исследования для исключения других заболеваний, в первую очередь инфекционных и онкогематологических [1, 11, 18].

Терапия глюкокортикоидами (ГК). Все проявления IgG4-C3, за исключением тяжелых фиброзных изменений (забрюшинного фиброза, склерозирующего мезентерита), хорошо поддаются терапии ГК [1, 9, 17, 19]. ГК считаются препаратами «первой линии» и наиболее широко используются для лечения IgG4-C3, поэтому эффективность терапии ГК была внесена в критерии. Выраженное улучшение (клиническое, биохимическое, рентгенологическое) и/или ремиссия на фоне терапии ГК в стартовой дозе 30–40 мг/сут (0,6 мг/кг веса) преднизолона (или его эквивалента) наблюдается у 84–94% пациентов через 3–6 мес. лечения, а у пациентов с аутоиммунным панкреатитом 1 типа (АИП1) до 100%, значимый клинический эффект можно наблюдать уже через 3–4 нед. от начала терапии [17]. Отсутствие эффекта наблюдается менее, чем у 2% пациентов с IgG4-C3 [1]. К сожалению, терапия ГК сопряжена с высоким риском нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и рецидивов заболевания. Поэтому мы разработали комбинированные схемы терапии низкими дозами ГК и цитостатиками (циклофосфамидом) и/или анти-В-клеточным препаратом ритуксимабом (РТМ) для лечения IgG4-C3 [20, 21]. По нашим данным, применение этих схем не уступает в эффективности ГК. У «неответчиков» на альтернативную схему терапии необходима

детальная оценка клиническо-морфологических и рентгенологических данных для исключения другого заболевания. Следует подчеркнуть, что случаи изолированного снижения IgG4 сыворотки на фоне терапии без значимой клинической, лабораторной (биохимической: снижений печеночных ферментов и билирубина при АИП1) и рентгенологической динамики не должны трактоваться как улучшение [9].

Цитопения. Для пациентов с IgG4-C3 не характерны изменения со стороны периферической крови, за исключением ускорения СОЭ и повышения числа эозинофилов (но не более $3 \times 10^9/\text{л}$) [11, 18]. Лейкопения, тромбоцитопения, выраженная анемия всегда должны быть поводом для исключения другого ревматического или гематологического заболевания. При повышении числа лейкоцитов, изменении формулы крови наряду с повышением уровня маркеров воспаления (С-реактивного белка – СРБ) необходимо исключать в первую очередь инфекционные заболевания и системные васкулиты.

Аутоантитела. Выявление любых аутоантител (АТ), специфичных для других ревматических заболеваний является «критерием исключения». При этом у 22–32% пациентов с IgG4-C3 могут обнаруживаться средние и высокие титры антиядерного фактора (АНФ) и повышение ревматоидного фактора (РФ) [11, 18], выявления которых (наряду с АТ к митохондриям, АТ к гладкой мускулатуре и антифосфолипидных АТ), не является «критерием» исключения [9].

Дифференциальная диагностика IgG4-C3 и АНЦА-СВ, особенно гранулематоза с полиангиитом (ГПА), может представлять значительные сложности. При ГПА, помимо схожих локаций (поражение орбит, придаточных пазух носа, твердой мозговой оболочки) и частого повышения уровня сывороточного IgG4, у трети пациентов в пораженных тканях выявляется высокое число IgG4+ клеток и фиброз, который местами может напоминать «муаровый узор» [8, 22]. В то же время у небольшого числа пациентов с IgG4-C3 без каких-либо признаков системного васкулита, в том числе морфологических, описано выявление низких титров АНЦА (по нашим данным, до 6%) [11, 23]. В настоящий момент активно обсуждается вопрос существования субтипа ГПА, связанного с повышенной секрецией IgG4, и возможность сочетания двух заболеваний у одного пациента [22, 23]. Обнаружение лабораторных маркеров воспаления (СРБ, лейкоцитоз), специфических морфологических проявлений (гранулематозное воспаление, гигантские клетки, нейтрофильные микроабсцессы, некротизирующий артериит) позволяет провести дифференциальный диагноз [8, 24].

Анти-Ro/SSA и анти-La/SSB чаще всего встречаются при синдроме Шегрена (СШ) и системной красной волчанке (СКВ). Болезнь Микулича, классическое заболевание спектра IgG4-C3, некоторое время рассматривалась как субтип первичного СШ, однако позже было доказано, что это два отдельных заболевания, различающихся по клиническому течению, морфологическим проявлениям, эффективности терапии, частоте развития осложнений и прогнозу [25–27]. Обнаружение анти-Ro/SSA входит в классификационные критерии EULAR/ACR [28] и российские критерии СШ [29]. Определение анти-Ro/SSA, а также специализированные методы визуализации слюнных желез (сиалография) в большинстве случаев позволяет провести дифференциальный диагноз между IgG4-C3

и США. Например, не смотря на схожесть ультразвуковой картины в слонных железах, при IgG4-C3 не встречается паренхиматозного паротита по данным сиалографии [11, 30]. При этом положительные анти-Ro/SSA встречаются у 4–7,5% пациентов с «классическим» IgG4-C3 без признаков снижения секреторной активности желез, паренхиматозного паротита и лимфоэпителиальных поражений в ткани слонных желез, характерных для США [11, 18, 31]. Интересно, что в отличие от анти-Ro/SSA, анти-La/SSB при IgG4-C3 не обнаружены [11, 18].

Рентгенологические признаки. Рентгенологическими «критериями исключения» являются очаги, подозрительные на злокачественную опухоль или инфекционные, наличие некроза, полости в образовании, повышенная васкуляризация очага, экзофитный рост, жидкость в брюшной полости и/или малом тазу, быстрая рентгенологическая прогрессия (в течение 4–6 нед), наличие остеоэпителиальных изменений в костях, генерализованная лимфаденопатия, спленомегалия более 14 см (в отсутствие признаков портальной гипертензии) [9]. Методы визуализации, особенно мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магниторезонансная компьютерная томография (МРТ), играют огромное значение в постановке диагноза, проведении дифференциальной диагностики IgG4-C3 и оценке эффективности терапии. Представляется целесообразным более подробно остановиться на выявлении лимфаденопатии и костных повреждений при IgG4-C3.

Лимфаденопатия является частой находкой при IgG4-C3. Частота ее обнаружения в нашей когорте пациентов с IgG4-C3 составила 34,6%, а у некоторых больных лимфаденопатия носила массивный, генерализованный характер [11]. Такие случаи трудны для дифференциальной диагностики и пациенты часто наблюдаются у гематолога с диагнозом болезни Кастанелана (БК) или злокачественной лимфомы и получают агрессивное и малоэффективное лечение. БК — редкое лимфопролиферативное заболевание, которое классифицируют по гистологическому типу поражения лимфоузлов на плазмноклеточный вариант, гистиоцитарно-васкулярный и смешанный. Пациенты с плазмноклеточным или смешанным вариантом часто имеют системное поражение лимфатических узлов и могут иметь экстранодулярные очаги, так называемый мультицентрический вариант БК (МБК) [32, 33]. МБК может быть проявлением паранеопластического процесса, быть связан с инфекцией вирусом герпеса человека 8 типа, аутоиммунными заболеваниями, а может носить идиопатический характер (иМБК) — вариант наиболее сложный для диагностики [32]. При иМБК патоморфологическая картина в лимфатических узлах бывает неотличима от IgG4-C3, а обнаружение IgG4+ клеток в ткани и/или повышение IgG4 в сыворотке (у некоторых пациентов с превышением верхней границы нормы в десятки раз) является частой находкой [33, 34]. В связи с этим, согласно международному консенсусу, биопсия лимфоузла при IgG4-C3 не достаточна для морфологического подтверждения диагноза, и всегда требуется проведение биопсии экстранодулярных очагов [8, 9]. Морфологи двух ведущих медицинских центров Америки и Японии провели важное исследование, заключающееся в обмене морфологическими препаратами 60 пациентов (по 30 с каждой стороны) с предполагаемыми диагнозами IgG4-C3 (по 15 пациентов) и иМБК (по 15 пациентов). При этом клинические данные, в том числе лабораторные, исследователями не раскрывались [35]. При

пересмотре всех 15 случаев, расцененных японскими исследователями как иМБК, американские морфологи пришли к выводу об отсутствии специфической картины, характерной для данного заболевания. Таким образом, диагноз иМБК должен быть в основном клинический и лишь подкрепляться результатами морфологического исследования. При иМБК яркая клиническая картина обусловлена проявлениями синдрома «цитокинового шторма», с гиперпродукцией интерлейкина 6 и фактора роста эндотелия сосудов [32].

Симметричное поражение диафизов длинных трубчатых костей (чаще голени) по типу склеротических, а иногда и остеолитических очагов является характерным проявлением болезни Эрджейма—Честера — редкого вида нелангергансокеточного гистиоцитоза [36]. Пациенты с болезнью Эрджейма—Честера и IgG4-C3 могут иметь сходные клинико-лабораторные проявления, включающие поражение забрюшинной клетчатки (по типу забрюшинного фиброза, периартрита), псевдотумор орбиты глаза, гиперпродукцию IgG4 [36, 37]. Подходы к дифференциальной диагностике этих заболеваний были описаны нами ранее [37]. Поражение костей при БЭЧ — один из наиболее частых, ранних и специфических признаков заболевания, поэтому именно он внесен в критерии исключения КК, проявляется чаще всего болями [36, 37].

Морфологические признаки. Рекомендации по постановке морфологического диагноза IgG4-C3 подробно изложены V Deshpande с соавт. [8]. Выявление «монотипичности» гистологической картины и рестрикция κ/λ-цепей при иммуногистохимическом исследовании требуют исключения злокачественных заболеваний. Нейтрофилы (преимущественно в ткани легких) и гистиоциты могут лишь в небольшом количестве присутствовать в инфильтрате при IgG4-C3. При большом количестве гистиоцитов всегда следует исключать гистиоцитоз. Наличие фибриноидного некротизирующего васкулита, некрозов, выраженного гранулематозного воспаления, гигантских многоядерных клеток обычно исключают диагноз IgG4-C3 [8, 9].

Другие заболевания. Наличие у пациента МБК, воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), включая болезнь Крона или язвенный колит, тиреоидита Хашимото (в случае если щитовидные железы — единственный пораженный орган) является критерием исключения. ВЗК часто ассоциируются с аутоиммунным панкреатитом 2 типа (АИП2), в отличие от АИП1, при котором они не встречаются [38]. АИП2 — особый вид панкреатита неизвестной этиологии, ассоциированный с формированием гранулоцитарных (нейтрофильных) эпителиальных поражений в поджелудочной железе и не связанный с гиперсекрецией IgG4 [39].

В настоящее время только склерозирующий тиреоидит Риделя признается в качестве проявления IgG4-C3. Вопрос о том, является ли фиброзный вариант тиреоидита Хашимото органоспецифическим проявлением IgG4-C3, широко обсуждается [40, 41]. По новым классификационным критериям эти пациенты не могут быть классифицированы как IgG4-C3.

Шаг 3. Классификационные критерии

Критерии включения состоят из 8 доменов (гистологический, иммуногистохимический, серологический, состояние органов головы и шеи, органов грудной клетки, поджелудочной железы, почек, забрюшинной клетчатки),

описывающих типичные признаки IgG4-C3. Каждый признак стратифицирован по степени выраженности изменений с присвоением соответствующего балла. При наличии нескольких признаков из одного домена считается только признак с максимальным баллом [9].

Морфологические домены. При постановки диагноза IgG4-C3 морфологическое и иммуногистохимическое исследование лимфатических узлов, желудочно-кишечного тракта, носоглотки и кожи не используются [8, 9]. Для корректного применения критериев необходима точная оценка числа IgG4+ клеток и соотношение IgG4+/IgG+ клеток (таблица 1). Для оценки числа IgG+ клеток рекомендовано использование антител к IgG или к CD138 (синдекан-1, – один из основных маркеров, используемых при проточно-цитометрическом анализе плазматических клеток) [9].

Серологический домен. Повышение IgG4 в сыворотке крови – признак не специфический, но высоко характерный для IgG4-C3 [5, 6]. Чем выше его уровень, тем большая специфичность и негативная предсказательная ценность этого показателя. Так, по данным КН Yu и соавт. [42], чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность для уровня IgG4 сыворотки более 1/2/3 норм составляет 86/75/63, 77/94/98, 18/43/68 и 99/98/98% соответственно [42]. Данные, касающиеся ограничений при определении данного маркера и особенностей его определения, представлены в обзорах [6, 43].

Поражение органов головы и шеи. Среди всех локализаций при IgG4-C3 большие слюнные (околоушные, поднижнечелюстные, подъязычные) и слезные железы по частоте поражения занимают ведущее место [10, 11, 14]. Увеличение желез может быть асимметричным, но в большинстве двустороннее. Поражение слюнных и слезных желез устанавливается на основании осмотра и/или доплерографических методов визуализации (МСКТ, МРТ, позитронно-эмиссионная томография) [9]. Ультразвуковое исследование слюнных и слезных желез – перспективный метод, однако в настоящее время он не входит в рекомендованные для скрининга методы исследования пациентов с предполагаемым диагнозом IgG4-C3.

Поражение органов грудной клетки. По данным МСКТ органов грудной клетки поражения легких и плевры, встречаются у половины пациентов с IgG4-C3 [11]. Именно МСКТ рекомендована для обследования пациентов с IgG4-C3, так как стандартная рентгенография мало информативна [9]. IgG4-связанные поражения легких крайне разнообразны, но наиболее часто выявляются утолщение и уплотнение тканей по ходу сосудисто-бронхиальных пучков (так называемый бронховаскулярный тип) и септальное утолщение плевры [9, 44]. D Inoue и соавт. [14] описали характерное для IgG4-C3 поражение грудной клетки в виде мягкотканых продольных (band-like) паравертебральных образований [14], обычно одностороннее, располагающееся преимущественно с правой стороны на уровне Th8-Th11 и без окутывания аорты [9, 14].

Поражения поджелудочной железы и печеночных протоков. АИП1 – классическое проявление IgG4-C3, с которого началось изучение данного заболевания. Типичный вид поджелудочной железы при АИП1, по данным УЗИ, МСКТ или МРТ – диффузное «сосискообразное» увеличение всей поджелудочной железы с потерей дольчатости, со снижением ее плотности, без расширения главного панкреатического протока (ГПП) [38, 45]. Формирование

«гипоинтенсивного ореола» по типу капсулы вокруг диффузно увеличенной ПЖ – патогномоничный признак АИП1 [38]. При фокальном/сегментарном увеличении поджелудочной железы и/или расширении ГПП всегда необходимо проводить дифференциальный диагноз с аденокарциномой поджелудочной железы. Склерозирующий холангит (поражение проксимальных желчных протоков) наблюдается при АИП1 более чем в 70% случаев [46]. Другим частым признаком является утолщение стенок желчных протоков, которое встречается в 60% случаев [9, 38].

Поражение почек. Поражение почек, часто малосимптомное, наблюдается у 25% пациентов с IgG4-C3 [14, 47]. Выделяют несколько типов IgG4-связанных поражений почек: тубоинтерстициальный нефрит (ТИН), мембранозный нефрит, поражение почечной паренхимы по типу гиподенсных узлов (может быть рентгенологическим отражением ТИН), утолщение стенок почечных лоханок [47]. Несмотря на то что самым частым типом IgG4-связанного поражения почек является ТИН, утолщение почечных лоханок и множественные гиподенсные образования в корковом слое почек, выявляемые при МСКТ с внутривенным контрастированием, более специфичные типы поражения [9, 47]. Утолщение почечных лоханок может быть двусторонним, но чаще односторонним, обычно без признаков стеноза мочевыводящих путей [47]. Важным серологическим маркером почечного поражения является гипокомплементемия, которая встречается более чем у половины пациентов с IgG4-связанным ТИН [47].

Поражения забрюшинного пространства. Забрюшинный (ретроперитонеальный) фиброз (РПФ) был описан JK Ormond в начале XX в. [48]. РПФ описывается как мягкотканное образование, располагающееся вокруг инфраренального отдела аорты и окутывающее ее со всех сторон или антралатерально, иногда с переходом на подвздошные сосуды [9, 49]. РПФ как рентгенологический феномен может быть идиопатическим или связанным со многими состояниями: инфекция, солидные опухоли, лимфомы, гистиоцитоз, последствия воздействия неблагоприятных факторов среды. По данным A Khosroshahi с соавт. [49] более половины случаев «идиопатического» РПФ составляют пациенты с IgG4-C3, однако согласно новым критериям при РПФ, небольшого повышения IgG4 сыворотки недостаточно для постановки диагноза IgG4-C3.

Заключение

Разработка новых классификационных критериев является важным этапом развития учения о IgG4-C3, отражает современные представления о заболевании, констатирует объективные ограничения при использовании имеющих биомаркеров (гиперсекреции IgG4) и необходимость комплексного клинического подхода в его диагностике. Критерии были созданы в первую очередь для формирования однородных групп пациентов для проведения клинических исследований, необходимых для разработки новых подходов к диагностике и терапии заболевания. Классификационные критерии обладают достаточно высокой чувствительностью и специфичностью и охватывают основные проявления IgG4-C3. Учитывая редкость IgG4-C3, для улучшения диагностики этой патологии необходимо создание экспертных референс-центров в составе морфологов, ревматологов, рентгенологов, гастроэнтерологов и онкологов.

Прозрачность исследования

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

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Akiyama M, Takeuchi T. IgG4-Related Disease: Beyond Glucocorticoids. *Drugs Aging*. 2018;35(4):275-287. doi: 10.1007/s40266-018-0534-6
- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):732-738. doi:10.1056/NEJM200103083441005
- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003;38(10):982-984. doi:10.1007/s00535-003-1175-y
- Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol*. 2011;64(3):237-43. doi: 10.1136/jcp.2010.085613
- Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):14-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204907
- Сокол ЕВ, Черкасова МВ, Торгашина АВ. Диагностическая ценность IgG4 сыворотки крови при IgG4-связанном заболевании: так ли она велика? *Современная ревматология*. 2019;13(1):52-57 [Sokol E.V., Cherkasova M.V., Torgashina A.V. The diagnostic value of serum IgG4 for the diagnosis of IgG4-related disease: and is that so great? *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):52-57. (In Russ.)]. doi:10.14412/1996-7012-2019-1-52-57
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):21-30. doi: 10.1007/s10165-011-0571-z
- Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2012;25(9):1181-92. doi: 10.1038/modpathol.2012.72
- Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):77-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216561
- Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(3):406-412. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214603
- Сокол ЕВ, Васильев ВИ, Пальшина СГ и др. Клинико-лабораторная характеристика IgG4-связанного заболевания и алгоритм его диагностики. *Терапевтический архив*. 2019; 91 (5): 40–48 [Sokol EV, Vasilyev VI, Palshina SG, et al. Clinical and laboratory characteristics of IgG4-related disease and its diagnostic algorithm. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019; 91 (5): 40–48. (In Russ.)]. doi: 10.26442/0040366 0.2019.05.000236
- Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(9):2466-75. doi: 10.1002/art.39205
- Lin W, Lu S, Chen H, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(11):1982-90. doi: 10.1093/rheumatology/kev203
- Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(15):e680. doi: 10.1097/MD.0000000000000680
- Wallace ZS, Wallace CJ, Lu N, et al. Association of IgG4-Related Disease With History of Malignancy. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(9):2283-9. doi: 10.1002/art.39773
- 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;32(8):1159-67. doi: 10.1097/PAS.0b013e31816148ad
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al. Second International Symposium on IgG4-Related Disease International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(7):1688-99. doi: 10.1002/art.39132
- Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, Ramos-Casals M. Diagnostic Approach to the Complexity of IgG4-Related Disease. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(7):927-39. doi:10.1016/j.mayocp.2015.03.020
- Сокол ЕВ, Васильев ВИ. Лечение IgG4-связанного заболевания. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54 (3):352-360 [Sokol E.V., Vasilyev V.I. Treatment of IgG4-related disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):352-360. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2016-352-360
- Sokol E, Vasilyev V, Palshina S. Can cyclophosphamide be used as a first line therapy in IgG4-RD without oral glucocorticoids? [архив] Ссылка активна на 27.04.2020 http://www.internationalsymposium.net/igG4/wp-content/uploads/2017/02/P-35_Evgeniya_Sokol.pdf
- Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Ананьева ЛП и др. Перспективы анти-В-клеточной терапии при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. Научно-практическая ревматология. 2019;57 (Прил. 1):3–40 [Nasonov EL, Beketova TV, Ananyeva LP, et al. Prospects for anti-B-cell therapy in immune-inflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019; 57:1-40. (In Russ.)]. doi:10.14412/1995-4484-2019-3-40
- Бекетова ТВ, Арсеньев ЕВ, Кокосадзе НВ. Клинико-иммунологические варианты АНЦА-ассоциированного системного васкулита: взгляд на феномен гиперпродукции IgG4. Обзор литературы и собственное наблюдение. *Научно-практическая ревматология*. 2019. ссылка активна на 27.04.2020 <https://rsp.ima-press.net/rsp/article/view/2827>. [Beketova TV, Arseniev EV, Kokosadze NV. Clinical and immunological variants of ANCA-associated systemic vasculitis: a look at the phenomenon of IgG4 overproduction. Literature review and own observation. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. (In Russ.)]. Link active on 27.04.2020 <https://rsp.ima-press.net/rsp/article/view/2827>.
- Erden A, Bolek EC, Yardimci KG, et al. Do ANCA-associated vasculitis and IgG4-related disease really overlap or not? *Int J Rheum Dis*. 2019;22(10):1926-1932. doi: 10.1111/1756-185X.13693
- Васильев ВИ, Сокол ЕВ, Седышев СХ и др. Дифференциальная диагностика ревматических и онкогематологических заболеваний, поражающих полость и придаточные пазухи носа. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (5): 62–72. [Vasilyev VI, Sokol EV, Sedishev SH et al. Differential diagnosis of rheumatic and oncohematological diseases affecting the cavity and paranasal sinuses. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive Journal* 2014; 86 (5): 62–72. (In Russ.)]
- Morgan WS, Castleman BA. clinicopathologic study of Mikulicz's disease. *The American journal of pathology*. 1953;29(3): 471–503

26. Симонова МВ, Васильев ВИ, Корнилова НН. Дифференциальная диагностика болезни Микулича и болезни Шегрена. *Стоматология*. 1988;3:71-73. [Simonova MV, Vasiliev VI, Kornilova NN Differential diagnosis of Mikulich's disease and Sjogren's disease. *Dentistry*. 1988;3:71-73. (in Russ.)]
27. Yamamoto M, Harada S, Ohara M, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(2):227-234. doi:10.1093/rheumatology/keh447
28. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):9-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210571
29. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. ГЭОТАР-Медиа; 2017. 464 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii [Rheumatology. Clinical Guidelines]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 464 p. (In Russ.)]
30. Sokol E, Rodionova E, Vasilyev V, et al. Major salivary glands ultrasonography in differential diagnosis of IgG4-related disease and primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(Suppl):A1147. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-eular.5413
31. Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Are Sjögren's syndrome and IgG4-related disease able to coexist? *Modern Rheumatology*. 2015 ;25(6):970-971. doi: 10.3109/14397595.2014.948950
32. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2017;129(12):1646-1657. doi: 10.1182/blood-2016-10-746933.
33. Sato Y, Kojima M, Takata K, et al. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. *Mod Pathol*. 2009 ;22(4):589-99. doi: 10.1038/modpathol.2009.17
34. Sato Y, Kojima M, Takata K, et al. Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4-positive cells: a clinical and pathological analysis of six cases. *J Clin Pathol*. 2010;63(12):1084-9. doi: 10.1136/jcp.2010.082958
35. Wallace ZS, Sato Y, Okazaki K, et al. Multi-Organ Inflammatory Condition with Features of Idiopathic Multicentric Castleman's Disease and IgG4-Related Disease: An Unrecognized Mimicker of IgG4-RD. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69 (suppl 10).
36. Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2014;124:483-492. doi: 10.1182/blood-2014-03-561381
37. Васильев ВИ, Сокол ЕВ, Кокосадзе НВ и др. Дифференциальная диагностика болезни Эрлгейма-Честера и заболевания, связанного с IgG4. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (5): 70–76. doi: 10.17116/terarkh201688570-76. [Vasiliev VI, Sokol EV, Kokosadze NV et al. Differential diagnosis of Erdheim-Chester disease and IgG4-related disease. *Terapevticheskiy Arkhiv= Therapeutic Archive Journal*. 2016; 88 (5): 70–76. (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688570-76
38. 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;49(4):567-88. doi: 10.1007/s00535-014-0942-2
39. Tsen A, Alishahi Y, Rosenkranz L. Autoimmune Pancreatitis and Inflammatory Bowel Disease: An Updated Review. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(3):208-214. doi: 10.1097/MCG.0000000000000737
40. Li Y, Nishihara E, Kakudo K, et al. Hashimoto thyroiditis: old concepts and new insights. *Current opinion in rheumatology*. 2011; 23 (1): 102-107. doi: 10.1097/bor.0b013e328341378c
41. Li Y, Bai Y, Liu Z, et al. Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Pathol Int*. 2009;59(9):636-641. doi:10.1111/j.1440-1827.2009.02419.x
42. Yu KH, Chan TM, Tsai PH, et al. Diagnostic Performance of Serum IgG4 Levels in Patients With IgG4-Related Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(41):e1707. doi: 10.1097/MD.0000000000001707
43. Сокол ЕВ. IgG4-связанное заболевание: что мы знаем 20 лет спустя. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (5):104-109. [Sokol EV. IgG4-related disease: what we know 20 years later. *Terapevticheskiy Arkhiv= Therapeutic Archive Journal* 2020; 92 (5):104-109 (in Russ)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000632
44. Inoue D, Zen Y, Abo H, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology*. 2009;251(1):260-70. doi: 10.1148/radiol.2511080965
45. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011;40(3):352-8. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2
46. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2006;41(12):1197-1205. doi:10.1007/s00535-006-1908-9
47. Kawano M, Saeki T, Nakashima H. IgG4-related kidney disease and retroperitoneal fibrosis: An update. *Mod Rheumatol*. 2019;29(2):231-239. doi: 10.1080/14397595.2018.1554321
48. Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *J Urol*. 1948;59(6):1072-9
49. 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;92(2):82-91. doi: 10.1097/MD.0b013e318289610f

Сокол Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-2191-9361>