

Иммуноглобулин G4-связанное заболевание в пульмонологии

М.Г. Рыбакова, И.В. Двораковская, А.Э. Мюрзеп, Г.М. Нутфуллина

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова

Immunoglobulin G4-associated disease in pulmonology

M. Rybakova, I. Dvorakovskaya, A. Myurzep, G. Nutfullina

Pavlov First St. Petersburg State Medical University

© Коллектив авторов, 2022 г.

Резюме

Представлены краткий обзор и описание двух клинических наблюдений IgG4-связанного заболевания: первое — с поражением легких и слюнных желез, второе — с поражением легких, сочетающимся с постковидными изменениями и диагностированным клинически как новообразование. Верификация IgG4-связанного заболевания, которое характеризуется стереотипными клиническими проявлениями, затрудняющими дифференциальную диагностику, стала возможной благодаря гистологическому и иммуногистохимическому исследованиям биопсийного и операционного материала слюнных желез и легких. При этом были использованы диагностические критерии, разработанные японскими авторами в 2019 г. Обзор литературы и собственные наблюдения позволили считать, что IgG4-связанное заболевание с поражением легких и слюнных желез представляет собой реально существующую, но редко диагностируемую форму идиопатического фиброза различных органов и прежде всего пневмофиброза. Основными методами диагностики IgG4-связанного заболевания, имеющими высокую специфичность, являются гистологический и иммуногистохимический с антителами к CD138, IgG, IgG4 и морфометрией. Они позволяют обнаружить массивную инфильтрацию ткани лимфоцитами, эозинофилами и плазмócитами, экспрессирующими IgG4, в сочетании с облитерирующими флебитами.

Ключевые слова: IgG4-связанное заболевание, легкие, фиброз, иммунная гистохимия

Summary

A brief review and description of two clinical cases of an IgG4-related disease are presented, one with lung and salivary glands involvement, the other with lung involvement associated with post-COVID changes and diagnosed clinically as a neoplasm. Verification of an IgG4-associated disease, which is characterized by stereotypical clinical manifestations that make differential diagnosis difficult, became possible due to the histological and immunohistochemical study of biopsy and surgical specimen of the salivary glands and lungs. Diagnostic criteria developed by Japanese authors in 2019 were used. Literature review and own observations made it possible to assume an IgG4-associated disease affecting the lungs and salivary glands a real-life, but rarely diagnosed form of idiopathic fibrosis of various organs, primarily pneumofibrosis. In the IgG4-associated disease the main diagnostic methods with high specificity are histological and immunohistochemical ones with antibodies to CD138, IgG, IgG4, and morphometry. They allow to detect massive infiltration of tissue with lymphocytes, eosinophils, and plasma cells expressing IgG4, in combination with obliterating phlebitis.

Key words: IgG4-associated disease, lungs, fibrosis, immune histochemistry

Введение

Иммуноглобулины G принимают активное участие в различных иммунологических реакциях и подразделяются на четыре подкласса: IgG1 (концентрация в сыворотке крови взрослых 300 мг/дл), IgG2 (50 мг/дл), IgG3 (25 мг/дл), IgG4 (1 мг/дл).

В последнее время благодаря многочисленным работам японских авторов появилось много информации об идиопатических фиброзах различных органов, в том числе и легких, ассоциированных с повышенным синтезом IgG4, массивной инфильтрацией тканей плазмочитами, лимфоцитами, эозинофилами и облитерирующими флебитами [1–3].

Системное заболевание имело много названий: IgG4-связанное склерозирующее заболевание, IgG4-связанное аутоиммунное заболевание, IgG4-связанное системное заболевание, IgG4-ассоциированный мультифокальный системный фиброз, системный IgG4 плазмочитарный синдром, IgG4-связанный мультиорганный лимфопролиферативный синдром.

В настоящее время рекомендовано использовать термин «IgG4-связанное заболевание» или «фиброз, ассоциированный с IgG4» [4].

Группа японских ученых [5] выделила следующие основные проявления IgG4-связанного заболевания:

- наличие узловых гиперпластических процессов в различных органах, возникающих синхронно или в разные промежутки времени. Частое поражение поджелудочной железы, желчных протоков, слезных и слюнных желез, щитовидной железы, легких, печени и почек;
- выраженная инфильтрация лимфоцитами, IgG4⁺-плазматическими клетками, фиброз и облитерирующий флебит;
- зависимость поражения конкретного органа от степени клеточной инфильтрации и фиброза;
- эффективность от терапии глюкокортикоидами [6].

Наибольшее количество исследований по изучению, например, аутоиммунного панкреатита проведено японскими учеными, по их данным заболеваемость IgG4-связанными заболеваниями составила 0,8 случая на 100 тыс. человек [7, 8].

Этиология и патогенез заболевания изучены недостаточно.

По результатам исследований, развитие иммунного ответа при IgG4-связанном заболевании ассоциировано с различными аутоантигенами, такими как прохибитин, ламинин 511, галектин 3 и аннексин A11, или с нарушением иммунологической толерантности [9–11]. Однако роль секретируемых плазматическими клетками IgG4 антител в развитии воспаления остается неясной. Гипотетически антитела могут участвовать в образовании иммунных комплексов и усиливать повреждение тканей за счет активации комплемента [12].

Диагноз IgG4-связанного заболевания следует предполагать при любом идиопатическом фиброзирующем процессе, в случае любой воспалительной псевдоопухли и другой патологии, связанной с репаративными, инфекционными и неопластическими заболеваниями.

Развитие значительного фиброза приводит к дисфункции пораженных органов и делает невозможным патогенетическое лечение, направленное на снижение или нормализацию параметров, характерных для IgG4-связанных заболеваний. Более того, значительно выраженный фиброз чрезвычайно затрудняет и морфологическую диагностику IgG4-связанного заболевания, когда среди фиброзной соединительной ткани встречаются лишь отдельные IgG4⁺-плазматические клетки.

Терапия IgG4-связанного заболевания не имеет на сегодняшний день четких обоснованных рекомендаций, так как опыта лечения, основанного на большом количестве наблюдений, нет. В первую очередь назначаются глюкокортикоиды, так как результаты ряда исследований [13] указывают, что длительное лечение этими препаратами сопровождается более низкой частотой обострений, значительным снижением уровня IgG4 в сыворотке крови, уменьшением инфильтрации плазмочитами и лимфоцитами. Для пациентов с рецидивирующим или рефрактерным течением IgG4-связанного заболевания обоснованным может быть использование ритуксимаба — противоопухолевого препарата из группы моноклональных антител, связывающегося с CD20-антигеном на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов. Также стоит упомянуть игуратимод — противовоспалительный низкомолекулярный препарат, используемый вместо метотрексата в Японии и Китае для лечения ревматоидного артрита. Исследования показывают оправданность применения этого препарата при локальных формах IgG4-связанного заболевания в качестве метода лечения при рецидивирующем течении болезни или как дополнение к терапии глюкокортикоидами [14].

Диагностические критерии

В 2019 г. экспертами Европейской антиревматической лиги (EULAR) и Американской коллегии ревматологов (ACR) были предложены классификационные критерии IgG4-связанного заболевания (таблица).

Клинические признаки, высоко значимые для диагностики IgG4-связанных заболеваний, характеризуются прежде всего симметричным увеличением слезных и/или околоушных и подчелюстных слюнных желез.

Поражение подчелюстных слюнных желез известно давно под названием опухоли Кютнера или

Классификационные критерии IgG4-связанного заболевания, предложенные EULAR/ACR [15]

Критерии	Оценка в баллах
ШАГ 1. Критерии включения: характерные клинические или рентгенологические признаки поражения слюнных, слезных желез, легких, почек, ретроперитонеального пространства, щитовидной железы, твердой мозговой оболочки или лимфоплазмоцитарный инфильтрат неясной этиологии в указанных органах	
ШАГ 2. Критерии исключения. <i>Клинические:</i> лихорадка, отсутствие эффекта от применения глюкокортикоидов. <i>Лабораторные:</i> лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия, АНЦА, анти-Ro, анти-La, анти-Sm, анти-Jo, анти-Scl-70 и другие специфические антитела, криоглобулины. <i>Рентгенологические:</i> признаки инфекционного или онкологического процесса, включающие формирование полостей, некроза, признаков экзофитного роста и т.д. <i>Данные световой микроскопии:</i> признаки малигнизации, воспалительной миофибробластической опухоли, некротизирующего васкулита, гранулематозного воспаления, макрофагально-гистиоцитарной инфильтрации. <i>Дополнительные критерии исключения:</i> болезнь Каслемана, воспалительное заболевание кишечника (если доказано вовлечение панкреатобилиарного тракта), тиреоидит Хашимото (в том случае, если является единственным проявлением)	
ШАГ 3. Световая микроскопия	
Неинформативная биопсия	0
Плотный лимфоцитарный инфильтрат	+4
Плотный лимфоцитарный инфильтрат и облитерирующий флебит	+6
Плотный лимфоцитарный инфильтрат и спиралевидный фиброз±облитерирующий тромбофлебит	+13
Иммуногистохимия	
Отношение IgG4+/IgG равно 0–40% и число IgG4+-клеток в поле зрения — 0–9	0
Отношение IgG4+/IgG ≥41% и число IgG4+-клеток в поле зрения — 0–9 или отношение IgG4+/IgG 0–40% и число IgG4+-клеток в поле зрения ≥10	+7
Отношение IgG4+/IgG 41–70% и число IgG4+-клеток в поле зрения ≥10 или отношение IgG4+/IgG ≥71% и число IgG4+-клеток в поле зрения 10–50	+14
Отношение IgG4+/IgG ≥71% и число IgG4+-клеток в поле зрения ≥51	+16
Концентрация IgG4 в сыворотке крови	
Исследование не проводилось или концентрация в норме	0
До 2 норм	+4
2–5 норм	+6
Более 5 норм	+11
Двустороннее поражение слезных, околоушных, подъязычных, поднижнечелюстных слюнных желез	
Нет поражения слезных и слюнных желез	0
Поражение одной пары желез	+6
Поражение двух и более пар желез	+14
Грудная клетка	
Обследование не проводилось	0
Перибронхиальные и септальные утолщения	+4
Паравертебральное мягкотканное образование	+10
Поджелудочная железа и желчные пути	
Исследование не проводилось	0
Диффузное увеличение поджелудочной железы	+8
Диффузное увеличение поджелудочной железы и капсулообразное утолщение со сниженной экзогенностью	+11
Описанное выше поражение поджелудочной железы и вовлечение билиарного тракта	+19

Критерии	Оценка в баллах
Почки	
Исследование не проводилось	0
Гипокомплементемия	+6
Утолщение почечной лоханки или наличие мягкотканного образования	+8
Гипоэхогенные участки в корковом слое почек	+10
Ретроперитонеальное пространство	
Исследование не проводилось	0
Диффузное утолщение стенки абдоминальной аорты	+4
Мягкотканное образование вокруг подвздошных артерий или аорты	+8
ШАГ 4. Диагноз IgG4-связанного заболевания подтверждается при общей сумме баллов ≥ 20	

хронического склерозирующего сиалоденита (ХСС). Изолированно или вместе с подчелюстными могут поражаться и околоушные слюнные железы. Заболевание чаще встречается у мужчин. ХСС характеризуется прогрессирующим перидуктальным фиброзом, формированием лимфоидных фолликулов, расширением протоков, массивной плазмочитарной инфильтрацией, склерозирующим флебитом и атрофией ацинусов.

При одновременном поражении слезных и околоушных слюнных желез процесс называют болезнью Микулича. Болеют в основном женщины среднего возраста. При этом никогда не развиваются сухой кератоконъюнктивит и паренхиматозный паротит. В железах отмечается выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация с большим количеством IgG4⁺-клеток. Характерно образование фолликулов и MALT-структуры. Лимфоэпителиальные образования не формируются и, в отличие от других IgG4-связанных заболеваний, никогда не развивается фиброз.

Развитие аутоиммунного панкреатита, воспалительной псевдоопухли и болезни Каслемана также могут указывать на IgG4-связанное заболевание [16].

Патологическая анатомия IgG4-связанного заболевания

«Золотым стандартом» морфологической диагностики [4], как указывалось выше, являются:

- 1) наличие инфильтрата, представленного лимфоцитами и плазматическими клетками, большая часть которых содержит IgG4, и эозинофилами;
- 2) спиралевидный фиброз (*storiform fibrosis*);
- 3) облитерирующий флебит (возможен флебит без облитерации просвета сосудов).

Популяция лимфоцитов в основном представлена Т-лимфоцитами, которые диффузно располагаются между плазматическими клетками.

Для диагностики IgG4-связанного заболевания необходимо проведение иммуногистохимического исследования с использованием антител к CD138, CD3, IgG, IgG4. Наличие 10 и более IgG4-положительных плазматических клеток в поле зрения при большом увеличении ($\times 400$) и/или величина отношения IgG4-экспрессирующих плазматических клеток к IgG-экспрессирующим плазматическим клеткам (индекс IgG4⁺/IgG) более 40% клеток позволяет диагностировать IgG4-связанное заболевание. Исследование D. Dhall и соавт. [17] показало, что при обнаружении более 50 IgG4-позитивных клеток в поле зрения при аутоиммунном панкреатите чувствительность составляет 84%, а специфичность — 100%.

Для IgG4-связанного заболевания характерно разрастание соединительной ткани, радиально расходящейся от центра и погруженной в лимфоплазмочитарные инфильтраты. Этот вид фиброза сравнивают с колесом или витком спирали, циркулярным фиброзом, представленным короткими извитыми волокнами коллагена 14 типа, среди которых определяются облитерирующие флебиты разной степени выраженности с лимфоцитами и плазматическими клетками, находящимися как в стенке, так и в просвете сосуда. Могут встречаться вены с полностью или частично облитерированным просветом.

IgG4-связанное заболевание — актуальная проблема в клинической практике многих специальностей, в том числе и пульмонологии. Поражение легких при IgG4-связанном заболевании только в последнее время стало привлекать внимание благодаря выделению его из группы идиопатического легочного фиброза. Встречаются единичные демонстрации случаев больных с интерстициальной пневмонией, прикорневой аденопатией. Как правило, в большинстве случаев IgG4-связанное заболевание с вовлечением в процесс легких длительное время протекает либо бессимптомно.

но, либо с неспецифическими признаками, такими как сухой кашель, одышка, кровохарканье, непонятные ощущения в грудной клетке. С нарастанием фиброза все эти симптомы усиливаются. В процесс достаточно часто вовлекается висцеральная плева.

Учитывая немногочисленность наблюдений в отечественных периодических изданиях, предлагается описание двух случаев IgG4-связанных заболеваний с поражением легких.

Клинические примеры

Наблюдение 1. Б-ной К., 54 года. С марта по август 2015 г. находился в Алжире.

Осенью 2015 г. отметил появление эластичных новообразований под нижней челюстью. Выявлен двусторонний сиалоаденит поднижнечелюстных слюнных желез. В апреле 2016 г. произведено удаление обеих поднижнечелюстных слюнных желез. Гистологическое заключение: хронический сиалоаденит вне обострения. Гистологические препараты слюнных желез были направлены на консультацию и пересмотрены на кафедре патологической анатомии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Проведены иммуногистохимические реакции с антителами к CD138, CD3, IgG, IgG4. Индекс IgG4⁺/IgG4 составил более 70% и обнаружено более 10 IgG4⁺-клеток в поле зрения, что позволило сделать заключение: хронический склерозирующий сиалоаденит (опухоль Кютнера) — IgG4-связанное заболевание (рис. 1).

Также осенью 2015 г. пациент отметил появление незначительной одышки при физической нагрузке, ранее хорошо переносимой. Выполнена флюорография, при которой патологических изменений не выявлено. В начале января 2016 г. отмечены появление болей в горле, нарушение глотания. В ходе обследования выявлен парез голосовой связки, пациент госпитализирован в ЛОР-отделение, где была заподозрена пневмония и начата антибактериальная терапия с положительным эффектом. В дальнейшем в связи с клиническими проявлениями и данными компьютерной томографии были заподозрены туберкулез или интерстициальное заболевание легких. Пациент в дальнейшем наблюдался в противотуберкулезном диспансере, получал терапию *ex juvantibus* — без эффекта. Диагноз туберкулеза был исключен.

Под общей анестезией произведены краевая атипичная резекция латеральной части 9-го сегмента правого легкого и биопсия лимфатического узла средостения.

При микроскопическом исследовании выявлены три субплевральных фрагмента ткани легкого пониженной воздушности с однотипной морфологической картиной. Определялись поля выраженного фиброза,

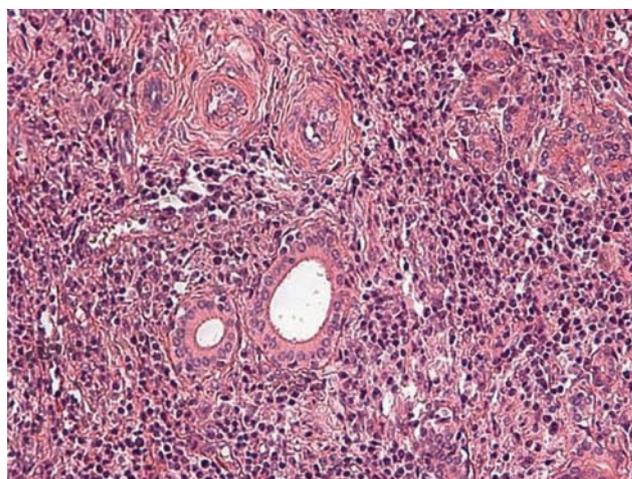


Рис. 1. Наблюдение 1. Подчелюстная слюнная железа. Диффузный склерозирующий сиалоаденит. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 350$

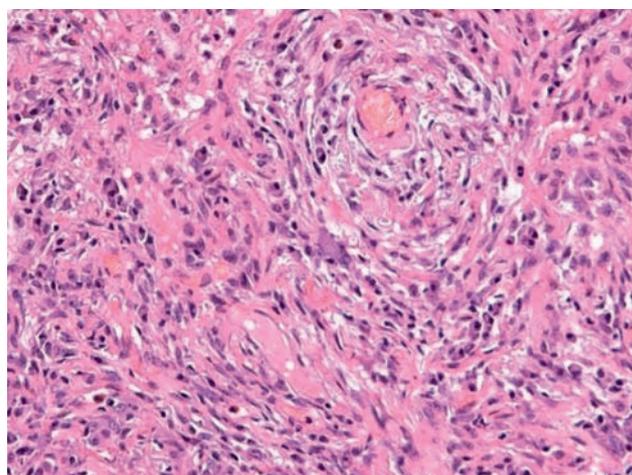


Рис. 2. Наблюдение 1. Легкое. Хаотичное разрастание фиброзной ткани. Диффузная инфильтрация плазматическими клетками и лимфоцитами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 350$

представленного извитыми волокнами коллагена, которые были погружены в лимфоплазматический инфильтрат (рис. 2). Выявлялся отчетливый флебит с тенденцией к облитерации. Вокруг сосудов обнаруживалось скопление лимфоцитов и большого количества плазматических клеток (рис. 3). Часть альвеол была заполнена фибринозным экссудатом, содержала большое количество пенистых макрофагов. Проведено ИГХ-исследование с моноклональными антителами к CD138, IgG, IgG4, CD68. В инфильтрате, особенно вокруг сосудов, преобладали плазмциты (более 50%), экспрессирующие IgG4. Индекс IgG4⁺/IgG составил 54%.

Заключение. IgG4-связанное системное заболевание с поражением легких и слюнных желез.

Наблюдение 2. Больной К., 49 лет.

В апреле 2021 г. переболел новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Через три месяца при

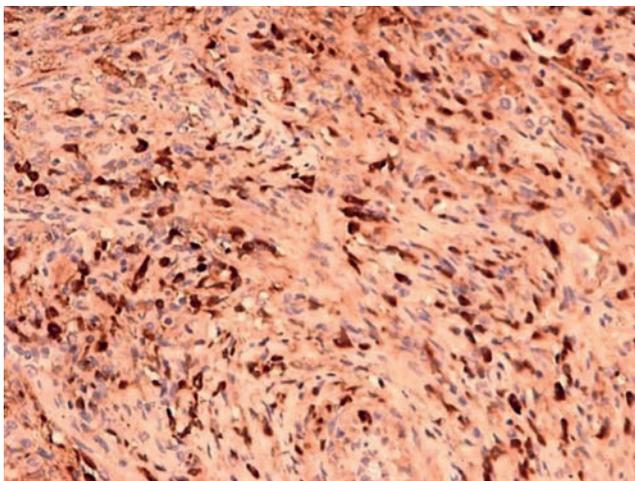


Рис. 3. Наблюдение 1. Легкое. Очаговые скопления плазматических клеток, экспрессирующих IgG4, в фиброзной ткани. Иммуногистохимическое исследование с антителами к IgG4, $\times 350$

проведении КТ обнаружено образование в верхушке левого легкого. Рентгенологическая картина соответствовала опухоли. Был осмотрен фтизиатром — данных, свидетельствующих о туберкулезе, не выявлено. На компьютерных томограммах за период динамического наблюдения с 08.04.21 по 25.05.21 отмечено уменьшение протяженности и выраженности альвеолярно-интерстициальных изменений в верхней доле левого легкого. На этом фоне в глубоких отделах S₁₋₂ верхней доли левого легкого выявлен солидно-интерстициальный инфильтрат размерами 2,7 \times 3,1 см (солидная часть до 1,0 см, вокруг зона «Halo» в виде понижения прозрачности легочной ткани по типу «матового стекла»). Воздушность легочной ткани повышена за счет эмфизематозной перестройки. На этом фоне парамедиастинально в S₅ слева — локальные фиброзные изменения.

Проподимость трахеи и крупных бронхов не нарушена.

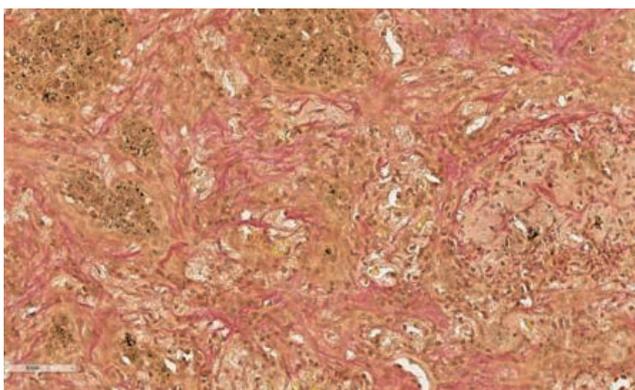


Рис. 4. Наблюдение 2. Легкое. Выраженный спиралевидный фиброз с единичными плазматическими клетками и щелевидной формой сохранившихся альвеол. Окраска по ван Гизону, $\times 200$

Внутригрудные и подмышечные лимфатические узлы по данным КТ-исследования не увеличены.

Легочная артерия не расширена. Дефектов контрастирования ствола легочной артерии и ее крупных ветвей не выявлено.

Клинический диагноз: Ca S₁₋₂ верхней доли левого легкого.

При микроскопическом исследовании в удаленной верхней доле левого легкого определяются два очага размерами 1,9 \times 1,2 см и 1,4 \times 0,5 см, представленные участками склероза, образующего своеобразные «завихрения» (так называемый спиралевидный фиброз). Сосуды были с утолщенными стенками за счет разрастания соединительной ткани и выраженной диффузной и очаговой инфильтрации плазматическими клетками (рис. 4). По периферии очагов склероза альвеолы были неравномерно воздушны, с чередованием ателектазов, дистелектазов. Часть просвета альвеол заполнена белковым эозинофильным содержимым с единичными слущенными альвеолоцитами со светлоклеточной вирусной трансформацией и макрофагами. По ходу альвеол определялись единичные гиалиновые мембраны. Резко выражено полнокровие перибронхиальных сосудов. Количество капилляров было значительно увеличено, и они образовывали густую сеть, особенно среди дистелектазов. В капиллярах межальвеолярных перегородок определялись различной давности гиалиново-эритроцитарные тромбы (рис. 5). Выявлялись множественные кровопролития разной давности. Дистелектазы, пневмофиброз, новообразование сосудов, множественный тромбоз межальвеолярных капилляров можно отнести к проявлениям вирусной пневмонии, ассоциированной с вирусом SARS-CoV-2 в стадии организации. Проведено иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к CD138, IgG, IgG4, CD68.

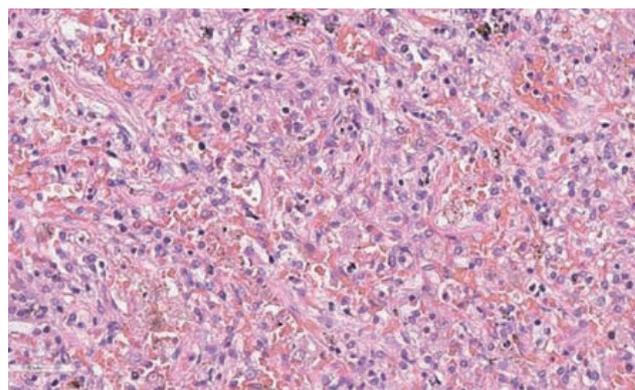


Рис. 5. Наблюдение 2. Легкое. Участки ателектаза с расширенными полнокровными сосудами и фиброзом. Множественные тромбы в межальвеолярных капиллярах. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 300$

В клетках инфильтрата преобладает положительная экспрессия CD138, IgG, IgG4. Индекс IgG4⁺/IgG4 равен 43%. Количество плазмочитов, экспрессирующих IgG4, составило около 25 клеток в поле зрения (рис. 6).

Заключение. Иммунофенотип и гистологическая структура в наибольшей степени соответствуют IgG4-связанному заболеванию и вирусной пневмонии, ассоциированной с вирусом SARS-CoV-2 в стадии организации.

Обсуждение результатов

На первом примере можно проследить правомерность диагностики IgG4-связанного заболевания в виде двустороннего поражения подчелюстных слюнных желез, в которых был обнаружен хронический склерозирующий сиалоаденит — опухоль Кютнера. Правильная и своевременная диагностика IgG4-связанного заболевания слюнных желез должна быть направляющей для идентификации патологических процессов в легких и проведения более ранней биопсии легких, которая позволила бы сделать заключение о наличии IgG4-связанного заболевания, лечение которого не требует оперативного вмешательства.

Второй пример указывает на сложность диагностики IgG4-связанного заболевания очагового характера на фоне диффузных изменений, отражающих постковидное ремоделирование легких. Очаговость поражения была очевидна, ведущей в диагностике рака верхней доли легкого и потребовала лобэктомии. В обоих наблюдениях только морфологическое исследование с использованием иммуногистохимических методов позволило определить

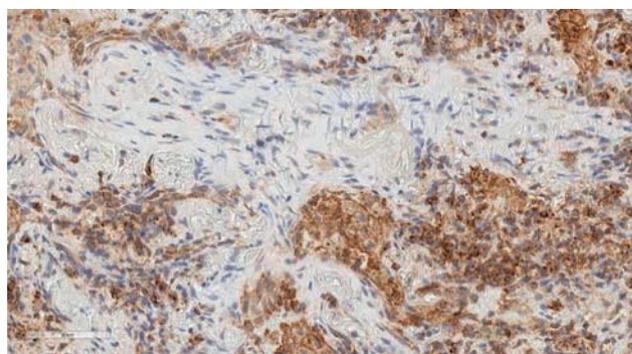


Рис. 6. Наблюдение 2. Легкое. Экспрессия IgG4-плазматическими клетками, диффузно инфильтрирующими фиброзную ткань. Иммуногистохимическое исследование с антителами IgG4, $\times 350$

количество IgG4⁺-плазматических клеток, индекса IgG4⁺/IgG более 40% и типичную гистологическую картину, соответствующую диагнозу IgG4-связанного заболевания.

Выводы

Таким образом, представленные краткий обзор литературы и два наблюдения из практики демонстрируют возможность развития в легких фиброзирующего процесса, сочетающегося с повышенной инфильтрацией плазматическими клетками, экспрессирующими IgG4, и имеющего стереотипные клинические проявления, затрудняющие постановку диагноза. Основным методом диагностики IgG4-связанного заболевания, имеющим высокую специфичность, является морфологический, включающий иммуногистохимическое исследование с антителами CD138, IgG, IgG4 и последующей морфометрией.

Список литературы

- Masamune A., Kikuta K., Hamada S., Tsuji I., Takeyama Y., Shimosegawa T., Okazaki K. Sa1387 Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. *Gastroenterology* 2020; 158 (6): S-343. doi: 10.1016/s0016-5085(20)31553-5.
- Shiokawa M., Kodama Y., Sekiguchi K., Kuwada T., Tomono T., Kuriyama K., Yamazaki H., Morita T., Marui S., Sogabe Y., Kakiuchi N., Matsumori T., Mima A., Nishikawa Y., Ueda T., Tsuda M., Yamachi Y., Sakuma Y., Maruno T., Uza N., Tsuruyama T., Mimori T., Seno H., Chiba T. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. *Science Translational Medicine* 2018; 10 (453): eaaq0997. doi: 10.1126/scitranslmed.aaq0997.
- Miyamoto M., Yoshihara T. A Serological and Pathological Study of IgG4-related Plasmacytic Disease: Mikulicz's Disease and Chronic Sclerosing Sialadenitis of the Submandibular Gland (Küttner's Tumor). *Practica Oto-Rhino-Laryngologica* 2012; 105 (3): 267–276. doi:10.5631/jibirin.105.267.
- Geyer J., Ferry J., Harris N., Stone J., Zukerberg L., Lauwers G., Pilch B., Deshpande V. Chronic Sclerosing Sialadenitis (Küttner Tumor) Is an IgG4-associated Disease. *American Journal of Surgical Pathology* 2010; 34 (2): 202–210. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181c811ad.
- Okazaki K., Umehara H. Are Classification Criteria for IgG4-RD Now Possible? The Concept of IgG4-Related Disease and Proposal of Comprehensive Diagnostic Criteria in Japan. *International Journal of Rheumatology* 2012; 2012 (22): 21–30. doi: 10.1007/978-4-431-54228-5_6.
- Wang M., Zhang P., Lin W., Fei Y., Chen H., Li J., Zhang L., Zheng W., Li Y., Zeng X., Zhou J., Lai Y., Liu X., Xue H., Cui Y., Zhou L., Zhao J., Zhang W. Differences and similarities between IgG4-related disease with and without dacryoadenitis and sialoadenitis: clinical manifestations and treatment efficacy. *Arthritis Research & Therapy* 2019; 21 (1). doi: 10.1186/s13075-019-1828-8.
- Wallace Z., Zhang Y., Perugino C., Naden R., Choi H., Stone J. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2019; 78 (3): 406–412. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214603.
- Kanno A., Masamune A., Okazaki K., Kamisawa T., Kawa S., Nishimori I., Tsuji I., Shimosegawa T. Nationwide Epidemiological

- Survey of Autoimmune Pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas* 2015; 44 (4): 535–539. doi: 10.3410/f.725412305.793528670.
9. *Perugino C., AlSalem S., Mattoo H., Della-Torre E., Mahajan V., Ganesh G., Allard-Chamard H., Wallace Z., Montesi S., Kreuzer J., Haas W., Stone J., Pillai S.* Identification of galectin-3 as an autoantigen in patients with IgG4-related disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019; 143 (2): 736–745.e6. doi: 10.26226/morressier.5ebc4ac6ffa6f735881a4fd.
 10. *Hubers L., Vos H., Schuurman A., Erken R., Oude Elferink R., Burgering B., van de Graaf S., Beuers U., Annexin A.* 11 is targeted by IgG4 and IgG1 autoantibodies in IgG4-related disease. *Gut* 2017: gut.jnl-2017-314548. doi: 10.1136/gut.jnl-2017-314548.
 11. *Du H., Shi L., Chen P., Yang W., Xun Y., Yang C., Zhao L., Zhou Y., Chen G.* Prohibitin Is Involved in Patients with IgG4 Related Disease. *PLOS One* 2015; 10 (5): e0125331. doi: 10.3410/f.725457482.793528685.
 12. *Della Torre E., Lanzillotta M., Stone J., Falconi M., Pillai S.* OC.09.1 B Lymphocytes directly contribute to tissue fibrosis in IGG4-related autoimmune pancreatitis. *Digestive and Liver Disease* 2020; 52: S29. doi: 10.1016/s1590-8658(20)30561-2.
 13. *Omar D., Chen Y., Cong Y., Dong L.* Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatology* 2019; 59 (4): 718–726. doi: 10.1093/rheumatology/kez380.
 14. *Zhang P., Gong Y., Liu Z., Liu Y., Lin W., Li J., Wang M., Liu X., Fei Y., Chen H., Peng L., Li J., Zhou J., Shi Q., Zhang X., Shen M., Zeng X., Zhang F., Li Y., Zhao Y., Zhang W.* Efficacy and safety of iguratimod plus corticosteroid as bridge therapy in treating mild IgG4-related diseases: A prospective clinical trial. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2019; 22 (8): 1479–1488. doi: 10.1111/1756-185x.13633.
 15. *Wallace Z.S., Naden R.P., 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.
 16. *Sato Y., Notohara K., Kojima M., Takata K., Masaki Y., Yoshino T.* IgG4-related disease: Historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathology International* 2010; 60 (4): 247–258. doi: 10.1111/j.1440-1827.2010.02524.x.
 17. *Dhall D., Suriawinata A., Tang L., Shia J., Klimstra D.* Use of immunohistochemistry for IgG4 in the distinction of autoimmune pancreatitis from peritumoral pancreatitis. *Human Pathology* 2010; 41 (5): 643–652. doi: 10.1016/j.humpath.2009.10.019.

Поступила в редакцию: 30.12.2021 г.

Сведения об авторах:

Рыбакова Маргарита Григорьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии с патологоанатомическим отделением Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: rybakova@spb-gmu.ru; ORCID 0000-0002-8404-1859;

Двораковская Иветта Владиславовна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела клинической и экспериментальной патологии органов дыхания Научно-исследовательского института пульмонологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: i_dvorakovskaya@mail.ru; ORCID 0000-0002-0333-7514;

Мюрзеп Андрей Эдуардович — ассистент кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: hai_bk-201@mail.ru; ORCID 0000-0001-9211-9700;

Нутфуллина Гельфия Махмутовна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: nutfullina54@mail.ru; ORCID 0000-0001-5153-7762.