

Диагностическая ценность IgG4 сыворотки крови при IgG4-связанном заболевании: так ли она велика?

Сокол Е.В., Черкасова М.В., Торгашина А.В.

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

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) — системное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся формированием опухолеподобных фибровоспалительных очагов в различных органах и повышением уровня IgG4 в сыворотке крови и тканях у большинства пациентов. Патогенез заболевания, в том числе роль IgG4, точно не установлен. Гиперсекреция IgG4 в сыворотке и тканях — неспецифический признак и встречается при других ревматических, инфекционных и злокачественных заболеваниях.

Цель исследования — определить круг нозологий, ассоциирующихся с повышением уровня IgG4 в сыворотке крови, а также частоту и характер этого повышения у пациентов с IgG4-C3.

Пациенты и методы. Проанализированы результаты всех измерений IgG4 в сыворотке, проводившихся в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний НИИР им. В.А. Насоновой в 2017–2018 гг. Отдельно оценены показатели IgG4 сыворотки у 52 пациентов с верифицированным IgG4-C3, согласно универсальным диагностическим критериям Н. Umehara и соавт. (2011).

Результаты и обсуждение. В 2017–2018 гг. исследование уровня IgG4 сыворотки проведено у 247 пациентов. Его повышение выявлено у 76 (30,8%) пациентов, из них только у 28 (36,8%) установлен диагноз IgG4-C3. Наряду с IgG4-C3 повышение содержания IgG4 в сыворотке встречалось при васкулите, ассоциированном с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА), ревматоидном артрите (РА) и системной красной волчанке (СКВ). Самым высоким средним уровнем IgG4 сыворотки был в группе пациентов с доказанным IgG4-C3: 6,31 против 3,2; 3,22 и 2,69 г/л при АНЦА-ассоциированном васкулите, РА и СКВ соответственно.

У 52 пациентов с IgG4-C3 уровень IgG4 >1,35 г/л выявлен в 88% случаев. Медиана уровня IgG4 в сыворотке составила 3,45 г/л [2, 11, 4]. Максимальное повышение наблюдалось у пациентов с генерализованной лимфаденопатией и пациентов с IgG4-связанным сиалоаденитом и дакриаденитом (болезнь Микуллица). Уровень IgG4 в сыворотке положительно коррелировал с числом пораженных органов (коэффициент корреляции Спирмена 0,39, $p=0,0056$, критерий Стьюдента). На фоне терапии у всех пациентов независимо от клинического ответа на лечение наблюдалась тенденция к снижению уровня IgG4 сыворотки, однако через 12 мес лечения он нормализовался только у 73%.

Выводы. Повышение концентрации IgG4 в сыворотке и тканях неспецифично, но в настоящий момент это единственный маркер заболевания, доступный в клинической практике. Для правильной трактовки диагноза необходима оценка всего комплекса клинических проявлений, данных визуализационных исследований и патоморфологических находок.

Ключевые слова: IgG4-связанное заболевание; IgG4 сыворотки; болезнь Микуллица; АНЦА-ассоциированный васкулит; системная красная волчанка; ревматоидный артрит.

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

Для ссылки: 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.

The diagnostic value of serum IgG4 for the diagnosis of IgG4-related disease: and is that so great?

Sokol E.V., Cherkasova M.V., Torgashina A.V.

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

IgG4-related disease (IgG4-RD) is a systemic immune mediated condition that is characterized by the formation of tumor-like fibroinflammatory foci in different organs and by the elevation of serum and tissue IgG4 levels in the majority of patients. The pathogenesis of the disease, including the role of IgG4, has not been established exactly. Serum and tissue IgG4 hypersecretion is a nonspecific sign and occurs in many rheumatic, infectious, and malignant diseases.

Objective: to determine the range of nosological entities associated with the increase in serum IgG4 levels, as well as the frequency and nature of this increase in patients with IgG4-RD.

Patients and methods. The results of all serum IgG4 measurements carried out in the Laboratory of Immunology and Molecular Biology of Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, in 2017–2018 were analyzed. Serum IgG4 parameters were separately estimated in 52 patients with verified IgG4-RD according to the universal diagnostic criteria proposed by H. Umehara et al (2011).

Results and discussion. In 2017–2018, a total of 247 patients were tested for serum IgG4 levels. The latter were elevated in 76 (30.8%) patients, but only 28 (36.8%) were diagnosed as having IgG4-RD. Along with IgG4-RD, anti-neutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vas-

culitis, rheumatoid arthritis (RA), and systemic lupus erythematosus (SLE) were characterized by increased serum IgG4 levels. The highest median IgG4 level was found in patients with a verified diagnosis of IgG4-RD: 6.31 vs 3.2, 3.22, and 2.69 g/L in ANCA-associated vasculitis, RA, and SLE, respectively.

In 52 patients with IgG4-RD, the IgG4 level >1.35 g/L was found in 88% of cases. The median serum IgG4 level was 3.45 g/L (2.1; 11.4). The highest level was observed in patients with generalized lymphadenopathy and in those with IgG4-related sialoadenitis and dacryoadenitis (Mikulicz disease). The serum IgG4 level was positively correlated with the number of affected organs (Spearman's correlation coefficient, 0.39; $p=0.0056$, Student's *t*-test). All the patients showed a tendency towards decreasing serum IgG4 levels during treatment regardless of its clinical response; however, the levels returned to normal only in 73% after 12 months of treatment.

Conclusion. The increased serum and tissue IgG4 concentration is not specific, but at the moment it is the only disease marker available in clinical practice. To correctly interpret the diagnosis, it is necessary to assess the entire set of clinical manifestations, imaging data, and morphopathological findings.

Keywords: IgG4-related disease; serum IgG4; Mikulicz disease; ANCA-associated vasculitis, systemic lupus erythematosus; rheumatoid arthritis.

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

For reference: Sokol EV, Cherkasova MV, Torgashina AV. 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.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-52-57

IgG4-связанное заболевание (IgG4-C3) – системное иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся формированием опухолеподобных фибровоспалительных очагов в различных органах и тканях, повышением уровня IgG4 в сыворотке крови у большинства пациентов и выраженной инфильтрацией пораженных тканей IgG4-позитивными (IgG+) плазматическими клетками [1]. Впервые связь аутоиммунного панкреатита 1-го типа, классического проявления IgG4-C3, с повышением уровня IgG4 в сыворотке крови была установлена Н. Намапо и соавт. в 2001 г. [2]. По данным этих авторов, уровень IgG4 сыворотки >135 мг/дл обладал 95% чувствительностью и 97% специфичностью в дифференциальной диагностике склерозирующего панкреатита и рака поджелудочной железы [2], однако в последующих исследованиях эти показатели были существенно ниже [3]. В других работах было определено, что уровень IgG4 сыворотки >135 мг/дл может применяться и для диагностики IgG4-C3 внепанкреатической локализации [4, 5]. Уровень секреции IgG4 в сыворотке крови и тканях используется в качестве основного маркера IgG4-C3 и входит в универсальные диагностические критерии Н. Умеһага и соавт. [6], хотя его роль в патогенезе заболевания на сегодняшний день точно не установлена.

IgG 4-го типа представляет собой самый малочисленный (<5%) подкласс IgG [7]. В физиологическом состоянии уровень IgG4 может быть повышен у лиц мужского пола и пожилых людей, а также вследствие продолжительной антигенной стимуляции, например при аллергических заболеваниях, и направлен на ослабление иммунологического ответа на аллерген [7, 8]. У пациентов с IgG4-C3, особенно с мультиорганным поражением, содержание IgG4 в сыворотке крови бывает увеличено в десятки раз [9], однако хорошо известно, что у существенного числа пациентов (10–36%) с активным IgG4-C3 этот показатель может быть нормальным [10–12]. Кроме того, повышение содержания IgG4 в сыворотке не является специфичным для IgG4-C3 и встречается при множестве других ревматических (ревматоидный артрит – РА, системная склеродермия, болезнь/синдром Шёгрена – БШ/СШ, болезнь Бехчета, системная красная волчанка – СКВ, АНЦА-ассоциированные васкулиты, включая синдром Черджа–Строс), инфекционных и

опухолевых (лейкемия, холангиокарцинома, аденокарцинома поджелудочной железы) заболеваний [10], с которыми проводится дифференциальная диагностика.

Цель исследования – определение круга нозологий, ассоциирующихся с повышением IgG4 в сыворотке крови, а также частоты и характера такого повышения у пациентов с IgG4-C3.

Пациенты и методы. Проведены анализ результатов всех измерений IgG4 в сыворотке крови, выполненных в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний НИИР им. В.А. Насоновой в 2017–2018 гг., и их сопоставление с имевшимися клиническими данными пациентов. Отдельно были оценены показатели IgG4 в сыворотке крови у 52 пациентов с IgG4-C3, обследованных в НИИР им. В.А. Насоновой с января 2011 г. по декабрь 2015 г. Уровень IgG4 в сыворотке крови определяли иммунонефелометрическим методом на анализаторе BNProSpec (Siemens, Германия), референсные значения – от 0,1 до 1,3 г/л. Если за указанный период у одного пациента проводили несколько измерений, учитывали только первое. Диагноз IgG4-C3 во всех случаях верифицировали гистологически и устанавливали на основании универсальных диагностических критериев Н. Умеһага и соавт. [6]: 1) увеличение органа и/или его дисфункция; 2) повышение содержания IgG4 в сыворотке крови >135 мг/дл (1,35 г/л); 3) наличие в ткани лимфоплазматитарной инфильтрации с соотношением IgG4+/IgG+ плазматитов >40%. Диагноз IgG4-C3 считается *достоверным (definite)* в случае: 1) увеличения органа и/или его дисфункции; 2) увеличения концентрации сывороточного IgG4 >135 мг/дл (1,35 г/л) и 3) соответствующей гистологической и иммуногистохимической (ИГХ) картины. Диагноз IgG4-C3 является *предполагаемым (probable)* при отсутствии повышения уровня IgG4 в сыворотке, увеличении органа (1) и характерных ИГХ-изменений в тканях (3). Диагноз IgG4-C3 рассматривается как *вероятный (possible)* при наличии положительного клинического (1) и серологического (2) критериев, но при отсутствии характерных ИГХ-изменений или в случае, если ИГХ-исследование не проводилось. Помимо ИГХ-признаков, во всех случаях необходимы хотя бы два гистологических критерия, характерных для IgG4-C3 (фиброз, лимфоплазматитарный ин-

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Диагнозы, установленные у пациентов с повышением уровня IgG4 в сыворотке крови

Нозологический диагноз	Число пациентов, n (%)	Мужчины, n	Женщины, n	Уровень IgG4, г/л		
				М	Me	min–max
IgG4-C3	28 (36,8)	6	22	6,31	3,76	1,44–32,7
IgG4-C3 неverified*	4 (5,3)	1	3	3,97	3,79	1,9–6,4
Нет данных**	19 (25)	9	10	3,49	2,1	1,36–18,3
АНЦА-васкулит	6 (7,9)	3	3	3,2	2,8	1,57–5,91
РА	4 (5,3)	3	1	3,22	3,06	2,43–4,34
ЮРА	3 (3,9)	1	2	2,4	2,07	1,98–3,15
СКВ	3 (3,9)	1	2	2,69	2,16	1,86–4,04
Болезнь Стилла	2 (2,6)	1	1	–	–	1,63–1,64
БШ	1 (1,3)	0	1	–	–	4,5
РА + СШ	1 (1,3)	1	0	–	–	2,44
Болезнь Кастлемана	1 (1,3)	1	0	–	–	3,0
Идиопатическая перфорация носовой перегородки	1 (1,3)	1	0	–	–	2,1
Панникулит Вебера–Крисчена	1 (1,3)	0	1	–	–	2,35
Саркоидоз + УЭ	1 (1,3)	1	0	–	–	2,22
Липосаркома	1 (1,3)	0	1	–	–	3,0
Итого	76 (100)					

Примечание. * – биопсия пораженного органа не проводилась; ** – отсутствуют клинические данные, кроме серологических; ЮРА – ювенильный ревматоидный артрит; УЭ – узловатая эритема.

фильтрат, флебит, эозинофилия в ткани), и исключение других заболеваний (некротизирующий васкулит, гранулематозное воспаление, злокачественная, в том числе лимфоидная, опухоль и т. п.) [1].

Анализ данных выполнен с помощью программы R 3.2.2 и MS Excel (2013) с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Для описания качественных данных применяли абсолютную и относительную частоты (в процентах); для описания количественных данных – среднее (М) и медиану (Me) с интерквартильным интервалом [25-й; 75-й перцентили] в случае параметров, распределение которых отличалось от нормального. Двухвыборочные сравнения количественных переменных проводили с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. В случае более чем двух групп сравнение осуществляли с помощью критерия Краскела–Уоллиса; при обнаружении значимых различий дальнейшие попарные сравнения средних выполняли с помощью критерия Неманья. При сравнении частот применяли точный критерий Фишера. Для оценки взаимосвязи количественных переменных использовали коэффициент корреляции Спирмена, а для оценки его значимости – критерий Стьюдента. Различия признавали статистически значимыми при обычном уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты. В 2017–2018 гг. в лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний проведено 268 исследований уровня IgG4 в сыворотке крови у

247 пациентов. Его повышение выявлено у 76 (30,8%) пациентов, 29 (38,1%) из которых были мужчины. Причиной назначения данного анализа в большинстве случаев являлись клинические признаки поражения орбит и/или больших слюнных желез, значительное повышение уровня общего IgG и/или гамма-глобулинов в сыворотке крови. Диагнозы, установленные у пациентов с повышением уровня IgG4 сыворотки, представлены в таблице.

Из 76 пациентов с повышенным уровнем IgG4 в сыворотке крови только у 28 (36,8%) был установлен диагноз IgG4-C3, а еще у 4 (5,3%) заболевание было заподозрено, однако биопсия пораженного органа не проводилась. Также для этих 4 пациентов отсутствовали данные динамического обследования и информация о терапии и ответе на нее, что не позволяло с уверенностью высказаться о наличии или отсутствии у них IgG4-C3. У четверти пациентов в медицинской документации имелись лишь результаты лабораторного обследования; эти пациенты никогда не обращались за консультацией к ревматологу в НИИР им. В.А. Насоновой, поэтому данные о нозологическом диагнозе у них также отсутствовали.

Наряду с IgG4-C3 повышение содержания IgG4 в сыворотке встречалось при многих других ревматических заболеваниях, в первую очередь при АНЦА-ассоциированном васкулите, РА и СКВ. Самым высоким средним уровнем IgG4 в сыворотке был у пациентов с доказанным IgG4-C3 (6,31 против 3,2; 3,22 и 2,69 г/л при АНЦА-ассоциирован-

ном васкулите, РА и СКВ соответственно; см. таблицу). В 1 случае выявлено злокачественное заболевание – липосаркома забрюшинного пространства.

Среди 52 пациентов с IgG4-C3 было 57,7% женщин. Диагноз достоверного IgG4-C3 был установлен у 33 (63,5%) из 52 пациентов, предполагаемого IgG4-C3 – у 9 (17,3%), вероятного IgG4-C3 – у 10 (19,2%). Полиорганное поражение, т. е. поражение ≥ 2 органов, имелось у 39 (75%) из 52 пациентов. Среднее число пораженных органов у 1 пациента составило 2 (от 1 до 6). Наиболее часто в процесс вовлекались слезные (33 пациента, 63,5%) и слюнные (24 пациента, 46,2%) железы, легкие (25 пациентов, 48%), лимфатические узлы (18 пациентов, 34,6%) и забрюшинное пространство (9 пациентов, 17,3%). Уровень IgG4 >135 мг/дл (1,35 г/л) выявлен у 88% пациентов, а его повышение ≥ 2 норм – у 60%. Медиана уровня IgG4 в сыворотке крови составила 3,45 г/л [2,1; 11,4]. Максимальное увеличение концентрации IgG4 в сыворотке в нашем исследовании наблюдалось у пациентов с генерализованной лимфаденопатией и у пациентов с IgG4-связанным сиалоаденитом и дакриоаденитом (ранее – болезнь Микулича).

Уровень IgG4 в сыворотке положительно коррелировал с числом пораженных органов (коэффициент корреляции Спирмена 0,39, $p=0,0056$, критерий Стьюдента; рис. 1). Ин-

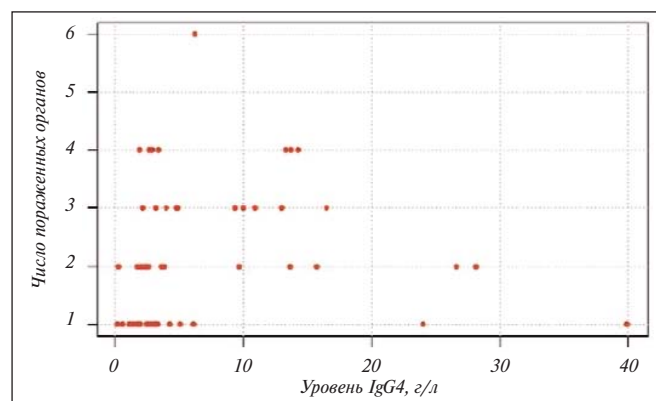


Рис. 1. Корреляция уровня IgG4 в сыворотке крови с числом пораженных органов у пациентов с IgG4-C3

тересно, что уровень IgG4 сыворотки $<1,35$ г/л в нашем исследовании встречался только у пациентов с изолированным поражением орбит.

Содержание IgG4 в сыворотке не коррелировало с уровнем IgE ($p=0,7357$, критерий Стьюдента для корреляции Спирмена), а среднее значение IgG4 в сыворотке статистически значимо не отличалось у пациентов с лихорадкой ($p=0,6146$, критерий Манна–Уитни), у пациентов, получавших глюкокортикоидную терапию до включения в исследование ($p=0,7913$, критерий Манна–Уитни), и у пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями ($p=0,8228$, критерий Манна–Уитни).

Для удобства сравнения уровня IgG4 в сыворотке крови при разных локализациях IgG4-C3 нами было выделено четыре подгруппы пациентов: 1) с изолированным IgG4-связанным поражением орбит ($n=14$); 2) с изолированным поражением больших слюнных желез (увеличение хотя бы одной группы больших слюнных желез при отсутствии поражения орбит по данным физикального обследования и УЗИ; $n=6$); 3) с сочетанным поражением слюнных и слез-

ных желез (по данным физикального и/или инструментального обследований; $n=17$); 4) с ретроперитонеальным фиброзом (по данным компьютерной – КТ и/или магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости; $n=9$). При сравнении медиан уровня IgG4 в сыворотке в этих подгруппах они достоверно различались ($p=0,0086$, критерий Краскела–Уоллиса), однако при проведении попарных сравнений подгрупп значимое различие в среднем уровне сывороточного IgG4 получено только между 1-й и 3-й подгруппами ($p=0,009$, критерий Неменьи; рис. 2). В 1-й под-

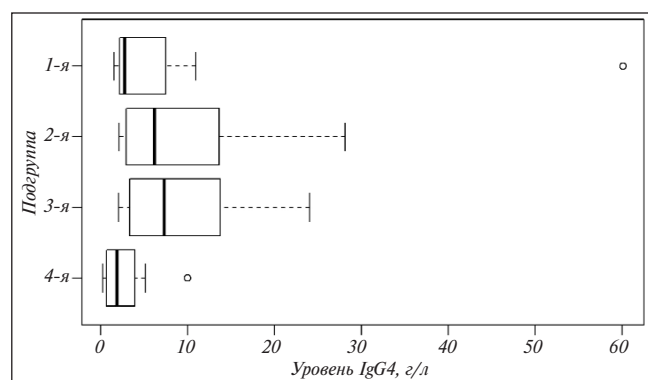


Рис. 2. Различие в среднем уровне IgG4 в сыворотке крови в подгруппах пациентов

группе уровень IgG4 сыворотки был в среднем на 3,4 г/л ниже (95% доверительный интервал для разницы 1,4; 11,2 г/л).

На фоне лечения у всех пациентов независимо от клинического ответа на терапию наблюдалась четкая тенденция к снижению уровня IgG4 в сыворотке. Однако, несмотря на хороший клинический ответ, на фоне лечения уровень IgG4 в сыворотке нормализовался в течение 6 мес только у 57% больных, а через 12 мес – всего у 73%.

Обсуждение. IgG4-C3 – иммуноопосредованное системное фибровоспалительное заболевание, патогенез которого остается неясным. Роль основного маркера заболевания, IgG 4-го подкласса, гиперсекреция которого в сыворотке крови и тканях наблюдается у большинства пациентов с активным заболеванием, неизвестна. Учитывая большое разнообразие поражений органов-мишеней при IgG4-C3, создание единых критериев диагностики заболевания крайне затруднительно. В 2011 г. были предложены универсальные диагностические критерии Ig4-C3 [6], центральное место в которых занимает выявление гиперсекреции IgG4 в сыворотке крови и пораженных тканях, однако именно это и является их «слабым местом». Дело в том, что повышение уровня IgG4 в сыворотке не является специфичным для IgG4-C3 и встречается при множестве других заболеваний. В исследовании M.N. Carruthers и соавт. [10] в большой неазиатской группе пациентов с повышенным содержанием IgG4 в сыворотке ($n=380$) диагноз IgG4-C3 был установлен только в 34% наблюдений. В нашем исследовании получены сходные результаты: у пациентов с уровнем IgG4 в сыворотке, превышавшим референсные значения лаборатории, диагноз IgG4-C3 имел место в 36,8% случаев. По данным M.N. Carruthers и соавт. [10], чувствительность определения IgG4 для диагностики IgG4-C3 составила 90%, специфичность – 60%, положительная и отрицательная прогностическая значимость – 34 и 96% соответственно [10]. При повы-

шении диагностического уровня IgG4 в сыворотке вдвое (до 270 мг/дл) специфичность, безусловно, возрастает, но значительно снижается чувствительность [13]. Кроме того, при крайне высоких показателях IgG4 в сыворотке до четверти тестов могут быть ложноотрицательными за счет эффекта прозоны¹ [13].

Несмотря на небольшое число пациентов в нашем исследовании, мы столкнулись со случаем злокачественной забрюшинной опухоли, протекавшей не только с повышением содержания IgG4 в сыворотке более чем в два раза, но и с гиперсекрецией IgG4 в ткани. Экспрессия IgG4 в тканях также не является специфичной для IgG4-C3 и встречается при большом круге заболеваний: первичном склерозирующем холангите, АНЦА-ассоциированном васкулите, риносинусите, болезни Розай–Дорфмана, болезни Кастремана и др. [1]. J.D. Strehl и соавт. [14] отмечают, что IgG4+ клетки в количестве, превышающем диагностический уровень для IgG4-C3, присутствуют в качестве компонента неспецифического хронического воспаления в разных органах, например в синовии при РА, воспалительных заболеваниях ротовой полости, некоторых кожных заболеваниях, и могут обнаруживаться в составе перипухолевого/внутрипухолевого инфильтрата при карциномах различной локализации.

Результаты нашего исследования подтверждают данные о том, что уровень IgG4 в сыворотке крови положительно коррелирует с числом пораженных органов при IgG4-C3 [13, 15]. В связи с этим пациенты с высокими значениями IgG4 в сыворотке нуждаются в тщательной всесторонней оценке; в план их обследования необходимо включать мультиспиральную КТ органов орбит, грудной и брюшной полости, забрюшинного пространства, в некоторых случаях — дополнительно исследование органов малого таза или, по возможности, позитронно-эмиссионную томографию с 18F-фтордезоксиглюкозой, комбинированную с КТ.

У 27% пациентов в нашем исследовании с полным клиническим и хорошим рентгенологическим ответом на терапию даже через 12 мес лечения по-прежнему сохранялся повышенный уровень IgG4 в сыворотке. Это, безусловно, под-

нимает вопрос о возможности использования данного маркера для мониторинга активности заболевания на фоне лечения, оценки ответа на терапию и выявления обострений заболевания. В последней редакции индекса оценки активности IgG4-C3 уровень IgG4 в сыворотке крови был удален из расчета в связи с тем, что у существенной части пациентов его значения не достигают нормальных даже в период ремиссии [15].

Таким образом, безусловно, существует большая потребность в выявлении новых маркеров IgG4-C3. Перспективным маркером, как диагностическим, так и для динамической оценки активности заболевания, является уровень циркулирующих плазмобластов крови (цПБ). Плазмобласты представляют собой клетки промежуточной стадии между активированной В-клеткой и плазматической клеткой и имеют фенотип Cd19^{low}CD20-CD38+CD27+ [12]. Как установили Z.S. Wallace и соавт. [12], у пациентов с активным нелеченым IgG4-C3 наблюдается существенное повышение уровня цПБ в крови, и, что особенно важно, этот показатель не зависит от уровня сывороточного IgG4. Требуется дополнительные исследования для оценки роли данного маркера в диагностике и мониторинге активности заболевания.

Выводы. Повышение IgG4 в сыворотке крови не является специфическим маркером IgG4-C3 и может встречаться при множестве состояний, в том числе при других ревматических и онкологических заболеваниях. В то же время сегодня IgG4 — единственный доступный маркер IgG4-C3; повышение его уровня наблюдается у абсолютного большинства пациентов с активным IgG4-C3. Это следует учитывать при дифференциальной диагностике и использовать дополнительные лабораторные и инструментальные исследования для исключения в первую очередь злокачественных заболеваний. Ведущую роль у таких пациентов играют полноценная патоморфологическая диагностика с оценкой всего комплекса морфологических изменений и наличие обязательной корреляции клинических проявлений, данных визуализационных исследований и патоморфологических находок.

¹При нефелометрическом определении уровня IgG4 в сыворотке в случае избыточного присутствия в среде антигена (IgG4) измерение проводится некорректно при отсутствии должного разведения образца тестируемой сыворотки.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- 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/mod-pathol.2012.72. Epub 2012 May 18.
- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2001 Mar 8;344(10):732-8.
- Culver EL, Sadler R, Simpson D, et al. Elevated Serum IgG4 Levels in Diagnosis, Treatment Response, Organ Involvement, and Relapse in a Prospective IgG4-Related Disease UK Cohort. *Am J Gastroenterol.* 2016 May;111(5):733-43. doi: 10.1038/ajg.2016.40. Epub 2016 Apr 19.
- Masaki Y, Kurose N, Yamamoto M, et al. Cutoff Values of Serum IgG4 and Histopathological IgG4+ Plasma Cells for Diagnosis of Patients with IgG4-Related Disease. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:580814. doi: 10.1155/2012/580814. Epub 2012 May 10.
- Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, et al. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: a Japanese cohort. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jul;28(7):1247-51. doi: 10.1111/jgh.12248.
- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol.* 2012 Feb;22(1):21-30. doi: 10.1007/s10165-011-0571-z. Epub 2012 Jan 5.
- Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, Taylor FR. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. *Curr Opin Rheumatol.* 2011 Jan;23(1):19-24. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283412fd4.
- Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease. *Clin Exp Immunol.* 2015 Aug;181(2):191-206. doi: 10.1111/cei.12641. Epub 2015 Jun 8.
- Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med.* 2012 Feb 9; 366(6):539-51. doi: 10.1056/NEJMra1104650.

10. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):14-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204907. Epub 2014 Mar 20.
11. Hart PA, Smyrk TC, Chari ST. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis without IgG4 tissue infiltration or serum IgG4 elevation: IgG4-related disease without IgG4. *Mod Pathol*. 2015 Feb;28(2):238-47. doi: 10.1038/modpathol.2014.91. Epub 2014 Aug 1.
12. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan;74(1):190-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205233. Epub 2014 May 9.
13. Khosroshahi A, Cheryk LA, Carruthers MN, et al. Brief Report: spuriously low serum IgG4 concentrations caused by the prozone phenomenon in patients with IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Jan;66(1):213-7. doi: 10.1002/art.38193.
14. Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol*. 2011 Mar;64(3):237-43. doi: 10.1136/jcp.2010.085613. Epub 2011 Jan 12.
15. Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, et al. An International Multispecialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Nov;70(11):1671-1678. doi: 10.1002/acr.23543.

Поступила 18.02.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.