



Европейские рекомендации по IgG4-ассоциированным заболеваниям в гастроэнтерологии — рекомендации UEG и SGF, основанные на доказательствах

Й-М Лёр¹, У Бойерс², М Вуясинович³, Д Альваро⁴, Й Б Фрекьер⁵, Ф Ботгрид⁶, Г Капурсо⁷, Э Л Калвер⁸, Э Де Мадария⁹, Э Делла-Торре¹⁰, З Дефлетсен¹¹, Э Домингес-Муньос¹², П Чубковски¹³, Н Эвальд¹⁴, Л Фруллони¹⁵, Н Губергриц¹⁶, Д Г Думан¹⁷, Т Хакерт¹⁸, Х Иглесиас-Гарсия¹², Н Каргалис¹⁹, А Лаги²⁰, Ф Ламмерт²¹, Ф Линдгрэн²², А Охлобыстин²³, Г Орачж¹³, А Парнички²⁴, Р М П Муцелли¹⁹, В Ребур²⁵, Й Розендаль²⁶, Н Шлейниц²⁷, А Шнайдер²⁸, Э ФХ ван Боммель²⁹, К С Вербек³⁰, М П Вульерма³¹, Х Витт³²; и рабочая группа UEG по разработке рекомендаций³³

¹ Отделение заболеваний верхних отделов ЖКТ, Клиника Каролинского университета, Стокгольм, Швеция, и отделение клинической медицины, вмешательств и технологий (CLINTEC), Каролинский институт, Стокгольм, Швеция

² Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Медицинский центр Амстердамского университета, Амстердам, Нидерланды

³ Отделение заболеваний верхних отделов ЖКТ, Клиника Каролинского университета, Стокгольм, Швеция, и Отделение медицины Худдинге, Каролинский институт, Стокгольм, Швеция

⁴ Отделение трансляционной и индивидуализированной медицины, Университет Сапиенца в Риме, Рим, Италия

⁵ Отделение радиологии, клиника университета Ольборга, Ольборг, Дания

⁶ Отделение ревматологии и клинической иммунологии, Медицинский университет Шарите Берлина, Берлин, Германия

⁷ Отделение панкреатобилиарной эндоскопии и эндосонографии, Центр трансляционных и клинических исследований поджелудочной железы, Научный институт IRCCS Сан-Рафаэль, Милан, Италия

⁸ Отделение трансляционной гастроэнтерологии, больница Джона Рэдклиффа и медицинское отделение Наффилда, Оксфордский университет, Оксфорд, Великобритания

⁹ Отделение гастроэнтерологии, клиника общего профиля университета Аликанте, ISABIAL, Аликанте, Испания

¹⁰ Школа медицины, университет Вита-Салюте Сан-Рафаэль, Милан, Италия; Отделение иммунологии, ревматологии, аллергии и редких болезней (UnIRAR), Научный институт IRCCS Сан-Рафаэль, Милан, Италия

¹¹ Отделение патологии, Панкреатологический центр Оденсе (OPAC), Клиника университета Оденсе, Оденсе, Дания

¹² Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, университетская клиника Сантьяго-де-Компостела, Сантьяго-де-Компостела, Испания

¹³ Отделение гастроэнтерологии, гепатологии, нарушений питания и педиатрии, Мемориальный институт детского здоровья, Варшава, Польша

¹⁴ Институт эндокринологии, диабетологии и метаболизма, клиника университета Иоханнеса Вестлинга, Минден, Германия, и Гиссенский университет имени Юстуса Либиха, Гиссен, Германия

¹⁵ Отделение медицины, Институт поджелудочной железы, университет Вероны, Верона, Италия

¹⁶ Кафедра внутренних болезней, Донецкий национальный медицинский университет, Лиман, Украина

¹⁷ Кафедра гастроэнтерологии, медицинский факультет, университет Мармара, Стамбул, Турция

¹⁸ Кафедра общей хирургии, хирургии брюшной полости и трансплантации, университет Гейдельберга, Гейдельберг, Германия

¹⁹ Отделение лучевой диагностики брюшной полости, Клиника Каролинского университета, Стокгольм, Швеция

²⁰ Кафедра хирургии и клинической медицины и трансляционной медицины, университет Сапиенца в Риме, Больница Св. Андрея, Рим, Италия

²¹ Отделение медицины II, Медицинский центр Саарландского университета, Хомбург, Германия

²² Отделение детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания, Клиника Каролинского университета, Стокгольм, Швеция

²³ Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

²⁴ Институт трансляционной медицины, Исследовательский центр им. Сентаготаи, Медицинская школа университета Печа, Печ, Венгрия; Национальный институт педиатрии им. Пала Хейма, Будапешт, Венгрия

²⁵ Отделение панкреатологии, больница Божон, Клиши, Парижский университет, Франция

²⁶ Кафедра внутренних болезней I, университет им. Мартина Лютера, Галле, Германия

²⁷ Отделение внутренних болезней Timone, Государственная больница Марселя, университет Экс-Марсель, Марсель, Франция

²⁸ Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, клиника Бад-Херсфельда, Бад-Херсфельд, Германия

²⁹ Отделение внутренних болезней, Голландский национальный экспертный центр по ретроперитонеальному фиброзу, больница им. Альберта Швейцера, Дордрехт, Нидерланды

³⁰ Отделение патологии, Клиника университета Осло, Осло, и университет Осло, Норвегия

³¹ Отделение радиологии, больница Божон, Клиши, Франция

³² Центр диетологии Эльзы Кронер Фрезениус, отделение детской диетологии, Технический университет Мюнхена, Фрайзинг, Германия

³³ См. перечень в конце этой статьи

Автор, ответственный за переписку: J-Matthias Löhr, MD, Department of Gastroenterology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden and Department of Clinical Science, Intervention and Technology (CLINTEC), Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

Эл. почта: matthias.lohr@ki.se

Резюме. Общая цель данного руководства — обеспечить научно обоснованные рекомендации по диагностике и лечению иммуноглобулин G4 (IgG4)-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний у взрослых и детей. IgG4-ассоциированные гастроэнтерологические заболевания могут быть диагностированы только после комплексного обследования, включающего гистологическое исследование, оценку морфологии органов посредством визуализирующих исследований, серологические исследования, оценку поражения других органов и ответ на терапию глюкокортикоидами. Лечение проводится у пациентов с наличием симптомов (обструктивная желтуха, боль в животе, боль, связанная с хвостовой частью поджелудочной железы, и поражение органов пищеварительной системы, помимо поджелудочной железы, включая IgG4-ассоциированный холангит). Доза глюкокортикоидов при терапии зависит от массы тела пациента; начинают с дозы 0,6–0,8 мг/кг/сут внутрь (типичная начальная доза 30–40 мг/сут эквивалента преднизолона) в течение 1 месяца, чтобы вызвать ремиссию, после чего дозу на протяжении еще двух месяцев снижают. Ответ на первоначальную терапию следует оценивать через 2–4 недели по клиническим, биохимическим и морфологическим маркерам. При полиорганном заболевании или наличии рецидивов в анамнезе рекомендуется поддерживающая терапия глюкокортикоидами. Если активность заболевания и выраженность симптомов через 3 месяца не снизились, следует заново переоценить диагноз. При рецидиве заболевания в ходе 3 месяцев терапии следует добавить иммуносупрессивные препараты.

Ключевые слова: IgG4-ассоциированный, пищеварительный, заболевание, глюкокортикоиды, поражение других органов, биомаркеры, аутоиммунный панкреатит типа 1, иммуноопосредованный холангит, злокачественные новообразования, сахарный диабет.

Опубликованы на русском языке с разрешения SAGE Publishing
Поступила: 29.03.2020 Принята: 04.05.2020

Для цитирования: Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgerit F, Capurso G, Culver EL, de-Madaria E, Della-Torre E, Detlefsen S, Dominguez-Muñoz E, Czubkowski P, Ewald N, Frulloni L, Gubergrits N, Duman DG, Hackert T, Iglesias-Garcia J, Kartalis N, Laghi A, Lammert F, Lindgren F, Okhlobystin A, Oracz G, Parniczky A, Mucelli RMP, Rebours V, Rosendahl J, Schleinitz N, Schneider A, van Bommel EF, Verbeke CS, Vullierme MP, Witt H; UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related Digestive Disease — UEG and SGF Evidence-based Recommendations. United European Gastroenterol J. 2020 Jul;8(6):637–666. <https://doi.org/10.1177/2050640620934911>

European Guideline on IgG4-related Digestive Disease — UEG and SGF Evidence-based Recommendations

J-Matthias Löhr¹, Ulrich Beuers², Miroslav Vujasinovic³, Domenico Alvaro⁴, Jens Brøndum Frøkjær⁵, Frank Buttgerit⁶, Gabriele Capurso⁷, Emma L Culver⁸, Enrique de-Madaria⁹, Emanuel Della-Torre¹⁰, Sönke Detlefsen¹¹, Enrique Dominguez-Munoz¹², Piotr Czubkowski¹³, Nils Ewald¹⁴, Luca Frulloni¹⁵, Natalya Gubergrits¹⁶, Deniz Guney Duman¹⁷, Thilo Hackert¹⁸, Julio Iglesias-Garcia¹², Nikolaos Kartalis¹⁹, Andrea Laghi²⁰, Frank Lammert²¹, Fredrik Lindgren²², Alexey Okhlobystin²³, Grzegorz Oracz¹³, Andrea Parniczky²⁴, Raffaella Maria Pozzi Mucelli¹⁹, Vinciane Rebours²⁵, Jonas Rosendahl²⁶, Nicolas Schleinitz²⁷, Alexander Schneider²⁸, Eric FH van Bommel²⁹, Caroline Sophie Verbeke³⁰, Marie Pierre Vullierme³¹, Heiko Witt³² and the UEG guideline working group³³

¹ Department of Upper Gastrointestinal Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden and Department of Clinical Science, Intervention and Technology (CLINTEC), Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

² Department of Gastroenterology and Hepatology, Amsterdam University Medical Centers, location AMC, Amsterdam, the Netherlands

³ Department of Upper Gastrointestinal Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden and Department of Medicine Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

⁴ Department of Translational and Precision Medicine, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

⁵ Department of Radiology, Aalborg University Hospital, Aalborg, Denmark

⁶ Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité University Medicine Berlin, Berlin, Germany

⁷ PancreatoBiliary Endoscopy and EUS Division Pancreas Translational and Clinical Research Center IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

⁸ Translational Gastroenterology Unit, John Radcliffe Hospital and Nuffield Department of Medicine, University of Oxford, Oxford, UK

⁹ Gastroenterology Department, Alicante University General Hospital, ISABIAL, Alicante, Spain

¹⁰ School of Medicine, Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy; Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Disease (UnIRAR), IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

- ¹¹ Department of Pathology, Odense Pancreas Center (OPAC), Odense University Hospital, Odense, Denmark
- ¹² Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain
- ¹³ Department of Gastroenterology, Hepatology, Nutritional Disorders and Pediatrics, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland
- ¹⁴ Institute of Endocrinology, Diabetology and Metabolism, Johannes Wesling University hospital, Minden, Germany and Justus Liebig University Giessen, Giessen, Germany
- ¹⁵ Department of Medicine, Pancreas Institute, University of Verona, Verona, Italy
- ¹⁶ Department of Internal Medicine, Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine
- ¹⁷ Department of Gastroenterology, School of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey
- ¹⁸ Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany
- ¹⁹ Department of Abdominal Radiology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
- ²⁰ Department of Surgical and Medical Sciences and Translational Medicine, Sapienza University of Rome, Sant'Andrea Hospital, Rome, Italy
- ²¹ Department of Medicine II, Saarland University Medical Center, Homburg, Germany
- ²² Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
- ²³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
- ²⁴ Institute for Translational Medicine, Szentágothai Research Centre, Medical School, University of Pecs, Pecs, Hungary; Heim Pál National Institute of Pediatrics, Budapest, Hungary
- ²⁵ Pancreatology Department, Beaujon Hospital, Clichy, Université de Paris, France
- ²⁶ Department of Internal Medicine I, Martin Luther University, Halle, Germany
- ²⁷ Département de Médecine Interne Timone, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Aix-Marseille Université, Marseille, France
- ²⁸ Department of Gastroenterology and Hepatology, Klinikum Bad Hersfeld, Bad Hersfeld, Germany
- ²⁹ Department of Internal Medicine, Dutch National Center of Expertise Retroperitoneal Fibrosis, Albert Schweitzer hospital, Dordrecht, the Netherlands
- ³⁰ Department of Pathology, Oslo University Hospital, Oslo, and University of Oslo, Norway
- ³¹ Radiology Department, Beaujon Hospital, Clichy, France
- ³² Else Kröner-Fresenius-Zentrum für Ernährungsmedizin, Paediatric Nutritional Medicine, Technische Universität München, Freising, Germany
- ³³ See list at the end of this article

Corresponding author: J-Matthias Löhr, MD, Department of Gastroenterology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden and Department of Clinical Science, Intervention and Technology (CLINTEC), Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.

E-mail: matthias.lohr@ki.se

Abstract. The overall objective of these guidelines is to provide evidence-based recommendations for the diagnosis and management of immunoglobulin G4 (IgG4)-related digestive disease in adults and children. IgG4-related digestive disease can be diagnosed only with a comprehensive work-up that includes histology, organ morphology at imaging, serology, search for other organ involvement, and response to glucocorticoid treatment. Indications for treatment are symptomatic patients with obstructive jaundice, abdominal pain, posterior pancreatic pain, and involvement of extra-pancreatic digestive organs, including IgG4-related cholangitis. Treatment with glucocorticoids should be weight-based and initiated at a dose of 0.6–0.8 mg/kg body weight/day orally (typical starting dose 30–40 mg/day prednisone equivalent) for 1 month to induce remission and then be tapered within two additional months. Response to initial treatment should be assessed at week 2–4 with clinical, biochemical and morphological markers. Maintenance treatment with glucocorticoids should be considered in multi-organ disease or history of relapse. If there is no change in disease activity and burden within 3 months, the diagnosis should be reconsidered. If the disease relapsed during the 3 months of treatment, immunosuppressive drugs should be added.

Keywords: IgG4-related, digestive, disease, glucocorticoids, other organ involvement, biomarkers, autoimmune pancreatitis type 1, immune-related cholangitis, cancer, diabetes mellitus

Permission was granted from Sage Publishing for the publication of the Russian translation.
Received: 29.03.2020. Accepted: 04.05.2020

For citation: Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgerit F, Capurso G, Culver EL, de-Madaria E, Della-Torre E, Detlefsen S, Dominguez-Muñoz E, Czubkowski P, Ewald N, Frulloni L, Gubergrits N, Duman DG, Hackert T, Iglesias-Garcia J, Kartalis N, Laghi A, Lammert F, Lindgren F, Okhlobystin A, Oracz G, Parniczky A, Mucelli RMP, Rebours V, Rosendahl J, Schleinitz N, Schneider A, van Bommel EF, Verbeke CS, Vullierme MP, Witt H; UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related Digestive Disease — UEG and SGF Evidence-based Recommendations. United European Gastroenterol J. 2020 Jul;8(6):637–666. <https://doi.org/10.1177/2050640620934911>.

Введение и методология

Цели руководства

Общая цель данного руководства — обеспечить научно обоснованные рекомендации по диагностике

и лечению IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний у взрослых и детей. Целевыми пользователями данного руководства являются врачи, занимающиеся ведением пациентов с IgG4-ассоциированными гастроэнтерологическими заболеваниями.

Обзор литературы

Был проведен всесторонний поиск в литературе тематических публикаций, для чего использовали базы данных PubMed, Embase и Кокрановскую базу данных. В различных сочетаниях использовали следующие ключевые термины: “pancreas” OR “pancreatic” OR “pancreatitis” AND “autoimmune” OR “IgG4” OR “rheumatoid”; “cholangitis” OR cholangiopathy”; “other organ involvement” OR “systemic disease”. Кроме того, рабочие группы использовали дополнительные ключевые слова для поиска данных по своим конкретным темам, например “therapy”, “treatment”, “children”, “pediatric”, “kidney” и т. д. Поиск ограничивался исследованиями у человека с ограничением по языку английским до 1 сентября 2019 г. Для поиска потенциальных дополнительных исследований использовался также метод «снежного кома», включая поиск вручную в списках литературы исследований, отобранных в онлайн-базах данных и в списках литературы ранее опубликованных обзоров. Использовали следующие критерии включения: (а) рандомизированные или обсервационные когортные исследования, включая систематические обзоры, по пациентам с IgG4-ассоциированными гастроэнтерологическими заболеваниями, посвященные отдельным исследуемым вопросам; (б) исследования, опубликованные на английском языке; и (с) исследования, для которых был доступен полный текст.

С учетом сравнительно малого числа исследований по IgG4-ассоциированным гастроэнтерологическим заболеваниям, которые редко встречаются в повседневной клинической практике, использовали даже нерандомизированные исследования, включавшие менее 20 пациентов.

Рекомендации, уровни доказательности и сообщение об исходах

Формат рекомендаций включает в себя вопрос, утверждение, уровень доказательности, силу рекомендации и процент согласия международной согласительной группы с окончательной версией. За утверждениями идут уточняющие комментарии, составленные каждой рабочей группой (РГ) (список сокращений можно найти в приложении) и просмотренные всем научным советом (исполнительным комитетом). Учитываются также значимые комментарии и предложения, внесенные международной согласительной группой (читавшие рекомендации эксперты).

Применялась Система оценки разработки и изучения рекомендаций GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) (таблица S1). Все разработчики и рецензенты рекомендаций использовали обучающий курс по системе GRADE (ссылка на сайт UpToDate: <http://www.uptodate.com/home/grading-tutorial>).

Окончательные результаты систематических обзоров обсуждались членами каждой РГ.

Экспертные группы для каждого клинического вопроса предоставляли следующую информацию:

1. Рекомендация: сила рекомендации по системе GRADE (1 = сильная, 2 = слабая) и качество данных (А = высокое, В = умеренное, С = низкое).

Первая встреча группы проходила в ходе Европейской недели по гастроэнтерологии (United European Gastroenterology Week, UEGW) в Вене, Австрия (октябрь 2018 г.). Был утвержден окончательный состав рабочих групп, и для каждой из них был назван руководитель вместе с планировщиком рабочего времени. Формы по конфликтам интересов были розданы всем участникам, и подписанные отсканированные копии отосланы в центральный офис Европейского общества по гастроэнтерологии (United European Gastroenterology, UEG) в Вене в соответствии с правилами UEG. После встречи в Вене мы сформировали РГ, выбрали членов РГ (таблица S2) и предложения по вопросам. После того как все РГ составили первый вариант рекомендаций, вопросы и утверждения были распространены среди всей группы экспертов. Вопросы и ответы, включая сопутствующие комментарии, были загружены на платформу для проведения голосования по дельфийской системе. Все вопросы с согласием менее 80% обсуждались на съезде Европейского панкреатического клуба в Бергене, Норвегия (июнь 2019 г.), с последующим голосованием по системе TED (Test and Evaluation Directorate, TED). Комментарии ко всем вопросам, особенно к вопросам с менее чем 80% согласия в ходе голосования TED, были возвращены рабочим группам. Второй раунд голосования на платформе Дельфи прошел осенью 2019 г., а завершающий раунд обсуждений, включая голосование TED, прошел в ходе недели UEG в Барселоне, Испания (октябрь 2019 г.). После консенсуса, достигнутого в ходе недели UEG (2019), и завершающего раунда поправок первая версия рекомендаций была подготовлена в декабре 2019 г. и отослана внешним рецензентам, после чего в соответствии с полученными комментариями была составлена окончательная версия рекомендаций. В дополнение к этой письменной версии было разработано бесплатное интерактивное приложение для смартфонов.

Рабочая группа получала поддержку и финансирование от UEG через Шведское общество гастроэнтерологии (Swedish Society of Gastroenterology, SGF) как национальное общество, возглавляющее разработку данных рекомендаций.

Обзор

1. Биомаркеры IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний.

2. IgG4-ассоциированное заболевание поджелудочной железы.

3. IgG4-ассоциированные заболевания печени и желчных протоков.
4. IgG4-ассоциированные заболевания пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки.
5. Клинические проявления и лечение системных IgG4-ассоциированных заболеваний.
6. IgG4-ассоциированные заболевания у детей.
7. IgG4-ассоциированные заболевания пищеварительной системы и сахарный диабет.
8. IgG4-ассоциированные гастроэнтерологические заболевания и злокачественные опухоли.
9. Системная терапия IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний.

РГ 1: Биомаркеры IgG4-ассоциированных заболеваний органов пищеварения

В1.1. Существуют ли сывороточные биомаркеры, уровень которых можно измерять для постановки диагноза IgG4-ассоциированного гастроэнтерологического заболевания?

Утверждение 1.1: Определение уровня IgG4 в сыворотке в качестве самостоятельного показателя обладает низкой чувствительностью и специфичностью, но может помочь в постановке диагноза, поэтому его целесообразно определять при подозрении на IgG4-ассоциированное гастроэнтерологическое заболевание. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Для диагностики IgG4-ассоциированных заболеваний текущие рекомендации предлагают комплексное обследование, включая гистологическое исследование, оценку морфологии органов при визуализирующих исследованиях, серологические исследования, оценку поражения других органов и ответ на терапию глюкокортикоидами [1, 2]. Несколько групп сообщали о низкой чувствительности и специфичности определения уровня IgG4 в сыворотке для диагностики IgG4-ассоциированных заболеваний или дифференциальной диагностики с первичным склерозирующим холангитом или холангиокарциномой [3–6]. Уровни IgG4 в сыворотке, по-видимому, имеют диагностическое значение, когда они более чем в четыре раза превышают верхнюю границу нормы, что наблюдается лишь у небольшой доли пациентов [7]. В одном крупном когортном исследовании в Великобритании было показано, что только 22,4% пациентов с уровнями IgG4, превышающими верхнюю границу нормы (1,4 мг/мл), соответствовали диагностическим критериям IgG4-ассоциированного заболевания. При повышении порогового значения до 2,8 мг/мл специфичность выросла до 96%, но чувствительность резко упала, а прогностическая ценность положительного результата снизилась до менее 50% [8]. Поэтому крайне необходимы новые биомаркеры, и в предварительных исследованиях получены обнадеживающие результаты.

При секвенировании методами нового поколения было показано, что IgG4-положительные клоны с переключением класса иммуноглобулинов

преобладали среди IgG-рецепторов на поверхности В-лимфоцитов, что позволяло отличить активное IgG4-ассоциированное заболевание от других заболеваний печени, поджелудочной железы и желчных путей [9, 10]. Наконец, был разработан метод с использованием количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР) для анализа отношения РНК IgG4/IgG, который демонстрирует перспективные результаты, позволяя эффективно отличить IgG4-ассоциированный холангит от злокачественных опухолей и других воспалительных процессов.

Нужны дальнейшие проспективные исследования, чтобы лучше оценить достоверность этого анализа при IgG4-ассоциированных заболеваниях печени, поджелудочной железы и желчных путей, а также для системных разновидностей заболевания, хотя уже встречаются рекомендации включать это исследование в диагностическое обследование пациентов с подозрением на IgG4-ассоциированные заболевания [11]. Наконец, значимую роль в диагностике IgG4-ассоциированных заболеваний и наблюдении за течением заболевания, по-видимому, играют содержание плазмбластов и лиганда 18 СС-хемокинов (CCL18) [12]. Кроме того, необходимо подтверждение предварительных результатов, полученных для обоих этих маркеров, на более крупных группах пациентов.

В1.2. Помогает ли определение уровня IgG4 при наблюдении за течением заболевания?

Утверждение 1.2: Определение уровня IgG4 в сыворотке для наблюдения за течением заболевания может быть полезным у некоторых пациентов. (СТЕПЕНЬ 2С, сильная рекомендация)

Комментарии: Как и при постановке диагноза IgG4-ассоциированного заболевания, при котором определение уровня IgG4 в сыворотке обладает низким качеством, уровни IgG4 нельзя использовать для точного наблюдения за течением заболевания, они также недостаточно коррелируют с развитием осложнений или даже с рецидивом [13, 14]. В некоторых случаях лечение приводит к нормализации повышенных уровней IgG4 или к их резкому снижению, а у других пациентов уровни IgG4 в норме в начале лечения, как показано у пациентов, получающих вторую линию терапии иммуномодуляторами [15]. В другой группе пациентов клинический ответ на терапию глюкокортикоидами был достигнут и сохранялся, но уровни IgG4 в сыворотке не нормализовались у 63% пациентов [16]. Однако частоты рецидива были значительно выше у пациентов с повышенными уровнями IgG4 по сравнению с теми, у кого уровень IgG4 нормализовался (34/115, 30%, по сравнению с 7/69, 10%; $p = 0,003$) [16]. Таким образом, концентрация IgG4 в сыворотке не является надежным биомаркером активности заболевания, за исключением небольшой доли пациентов. В одном исследовании циркулирующие иммунные комплексы были полезными прогностическими факторами рецидива, однако эти результаты пока не подтверждены [17].

Интересно отметить, что отношение РНК IgG4/IgG коррелировало с ответом на терапию глюкокортикоидами у 20 пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями через 4 и через 8 недель и, таким образом, представляет собой перспективный новый биомаркер для мониторинга заболевания [9]. Эти результаты, однако, должны быть подтверждены в более крупных когортах пациентов, прежде чем можно будет дать общие рекомендации по их достоверности. Помимо только биомаркеров, в будущем для прогноза и оценки эффективности терапии могут использоваться инструменты оценки активности, такие как M-ANNHEIM-AiP-Activity-Score, включающие биомаркеры, подходящие для использования при IgG4-ассоциированных заболеваниях [18].

В1.3. Рекомендуется ли измерение уровня углеводного антигена СА 19-9 в сыворотке для дифференциального диагноза аутоиммунного панкреатита (АИП) и аденокарциномы поджелудочной железы?

Утверждение 1.3: Повышение уровня СА 19-9 в сыворотке может быть обусловлено рядом факторов, например холангитом, и при использовании в отрыве от других факторов СА 19-9 обладает ограниченной точностью при различении АИП и аденокарциномы поджелудочной железы, но с учетом простоты и дешевизны этого исследования в сочетании с приемлемой чувствительностью и специфичностью его использование в сочетании с другими диагностическими методами второго уровня (например, биопсия, компьютерная томография (КТ)) приветствуется. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: В данных рекомендациях АИП означает АИП типа 1, т. е. IgG4-ассоциированный аутоиммунный панкреатит, если не оговорено иное. АИП 1-го типа — редкое заболевание. В отличие от него аденокарцинома поджелудочной железы (АКПЖ) — сравнительно частая опухоль, она является 12-й по распространенности злокачественной опухолью в мире [19]. Объемное образование поджелудочной железы при АИП 1-го типа и при АКПЖ трудно отличить друг от друга при визуализирующих исследованиях, поэтому биологические маркеры могут помочь при дифференциальной диагностике. Определение уровня СА 19-9, дешевое, простое исследование, является самым частым и лучше всего валидированным опухолевым маркером АКПЖ; при распространенном АКПЖ оно обладает наиболее высокой точностью [20]. Однако ценность измерения уровня СА 19-9 снижается в случае наличия желтухи. Исследования, посвященные диагностической точности СА 19-9 при различении АИП и рака поджелудочной железы, перечислены в таблице 1 [21–23]. При использовании различных пороговых уровней СА 19-9 чувствительность и специфичность составляли от 56 до 84% и от 73 до 96%, соответственно. Чувствительность и специфичность значительно возросли при использовании этого

показателя в сочетании с другими показателями (СА 19-9 плюс IgG4 [21, 22] или СА 19-9, процент эозинофилов, уровни глобулинов и гемоглобина [23]), но эти методы не были валидизированы в когортах пациентов с установленными пороговыми значениями. Определение уровня СА 19-9 следует включать в диагностическое обследование не как единственный и определяющий фактор наличия или отсутствия аденокарциномы поджелудочной железы, но как исследование, результаты которого следует интерпретировать вместе с другими клиническими и лабораторными показателями и результатами визуализирующих исследований.

РГ 2: IgG4-ассоциированное заболевание поджелудочной железы

В2.1. Каковы гистопатологические признаки АИП типа 1?

Утверждение 2.1: Для АИП 1-го типа характерны четыре гистологических признака: (а) лимфоплазмощитарная инфильтрация ткани железы, либо диффузная, либо очаговая, (b) вихревидный фиброз, (с) облитерирующий флебит и (d) возрастание количества IgG4⁺ плазматических клеток. (СТЕПЕНЬ 1В; сильная рекомендация)

Комментарии: Есть четыре основных гистологических признака АИП 1-го типа [24]. Лимфоплазмощитарная инфильтрация выражена внутри долек и сосредоточена в протоках среднего размера. Часто, но не всегда, присутствуют эозинофилы [25, 26]. Характерный округлый, вихревидный фиброз может наблюдаться лишь отдельными очагами, в то время как клеточный фиброз с выраженной хронической инфильтрацией воспалительными клетками обычно наблюдается по всей железе. Клеточное воспаление при длительном течении заболевания или после лечения может быть выражено слабее [27]. Облитерирующий флебит присутствует, приводя к частичной или полной облитерации вен или же может проявляться воспалительным узелком рядом с проходимой артерией. Может быть полезным окрашивание эластических волокон по Ван-Гизону или Верхоффу. Для постановки диагноза АИП 1-го типа критическую роль играет иммуногистохимическое окрашивание на IgG4. Для постановки диагноза АИП количество IgG4⁺ плазматических клеток должно быть более 50 на поле зрения при большом увеличении (HPF) для хирургических образцов и более 10 на HPF для образцов, взятых при биопсии (среднее количество в трех «горячих точках» [400 x]). Кроме того, отношение IgG4/IgG должно составлять более 40%. Хотя возрастание количества IgG4-позитивных плазматических клеток является важным результатом, само по себе это не является диагностическим признаком АИП 1-го типа [28, 29]. Предложены системы классификации вероятности АИП (с высокой вероятностью, возможно, неоднозначно), основанные на различных сочетаниях признаков, особенно для оценки образцов, полученных при игольной

биопсии [1, 24, 30, 31], но они требуют клинической валидации. Только данные биопсии без признаков или с незначительными признаками АИП нельзя использовать для исключения этого диагноза, не считая случаев, когда может быть однозначно поставлен иной диагноз [30]. Биоптаты из опухолевидных образований с лимфоплазмочитарной инфильтрацией нужно окрашивать на IgG и IgG4; возрастание их уровней должно побудить врача к клиническому обследованию на предмет АИП, независимо от наличия или отсутствия вихревидного фиброза или облитерирующего флебита [32].

АИП 2-го типа обладает рядом общих черт с АИП 1-го типа (см. табл. 2), но малое количество IgG4⁺ плазматических клеток или их отсутствие в сочетании с наличием гранулоцитарно-эпителиальных образований (ГЭО) считается достоверным гистологическим признаком. ГЭО характеризуются инфильтрацией нейтрофильными гранулоцитами эпителия протоков железы, что вызывает дегенеративные изменения эпителия, часто с его отслоением. Наличие ацинарных инфильтратов (включая нейтрофилы) в отсутствие ГЭО или возрастания количества IgG4⁺ плазматических клеток (≤ 10 на HPF) рассматривается как вероятное наличие АИП типа 2 [1].

В2.2. Каковы признаки АИП при визуализирующих исследованиях?

Утверждение 2.2: К классическим признакам АИП относятся увеличение паренхимы, «колбасовидная» форма железы, перипанкреатический ободок за счет отека и сужение главного панкреатического протока без расширения его дистальной части. Эти изменения могут быть диффузными или очаговыми и отличаются сильной вариабельностью. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Признаки, описанные ниже, выявляются посредством клинически доступной КТ, магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования (УЗИ) и позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) [8, 33–41].

Указывающие на АИП изменения паренхимы:

(i) Диффузное или (поли-)очаговое увеличение с утратой нормальной дольчатой структуры («колбасовидная» форма); диффузные изменения чаще наблюдаются при АИП типа 1, очаговые — при АИП 2-го типа (рис. 1).

(ii) Изменения свойств изображения, например снижение интенсивности сигнала (ИС)/эхогенности при T1-w МРТ без контрастного усиления/ (эндо)УЗИ соответственно; умеренное возрастание ИС при T2-w МРТ, уменьшение диффузии при МРТ и возрастание захвата 18F-фтордезоксиглюкозы (ФДГ) при ПЭТ-КТ по сравнению с нормальной паренхимой. После инъекции рентгеноконтрастного препарата (с йодом, гадолинием или кавитационного) наблюдается точечное или очаговое усиление интенсивности, начиная с поздней артериальной/паренхиматозной фазы, которое возрастает к поздним васкулярным фазам.

(iii) Прямоугольная форма хвоста железы («обрубленный хвост»).

(iv) Тонкий перипанкреатический ободок отечной ткани или постепенно накапливающая контраст истинная капсула железы.

Указывающие на АИП изменения протоков:

(i) Вовлечение длинного сегмента ($\geq 1/3$ длины) или многоочаговое вовлечение (сужение или исчезновение) главного панкреатического протока (ГПП) без расширения его дистальной части или других признаков обструктивного панкреатита.

(ii) Мозаичность изменений, т. е. ≥ 2 пораженных сегментов ГПП, разделенных нормальным сегментом.

(iii) Симптом «пенетрирующего протока» (видимый ГПП и/или общий желчный проток (ОЖП)) и симптом «сосульки» (постепенное уменьшение диаметра ГПП) в области изменений паренхимы.

В2.3. Какова роль эндоскопии при диагностике АИП типа 1?

Утверждение 2.3: Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндо-УЗИ) способно выявить изменения в поджелудочной железе, указывающие на АИП, и используется для получения образцов ткани для гистологического подтверждения заболевания. (СТЕПЕНЬ 2В, сильная рекомендация)

Комментарии: Эндо-УЗИ играет значимую роль в диагностике АИП и IgG4-ассоциированного холангита (IgG4-АХ) [1, 42–45].

АИП следует дифференцировать от рака поджелудочной железы [1, 42–46]. Результаты, полученные при панкреатографии, такие как протяженное сужение главного панкреатического протока ($> 1/3$ длины ГПП), отсутствие расширения его дистальной части, мозаичность сужения и визуализация отходящих от суженной части боковых ветвей, указывают на АИП, а не на рак поджелудочной железы [1, 42–45]. Положительный результат ИГХ на IgG4 для биоптатов большого сосочка двенадцатиперстной кишки поддерживает диагноз АИП [1, 43, 45]. IgG4-АХ следует дифференцировать от холангиокарциномы и первичного склерозирующего холангита (ПСХ) [43–45]. Характерные результаты холангиографии поддерживают диагноз IgG4-АХ (см. ниже) [43–45]. Положительный результат ИГХ на IgG4 для образцов, полученных при транспилярной биопсии суженных желчных протоков, помогает исключить холангиокарциному и поддерживает диагноз IgG4-АХ [43–45]. При эндо-УЗИ может быть обнаружено диффузное гипоехогенное увеличение поджелудочной железы и другие признаки ее поражения в случае пациентов с АИП [43–45]. Биопсия под контролем эндо-УЗИ используется для получения образцов ткани для гистологического подтверждения диагноза АИП и для исключения рака поджелудочной железы [1, 43–45]. Рекомендуется проводить толстоигльную биопсию с иглой калибра 19G, но получить материал для гистологического

исследования можно даже с помощью иглы калибра 22G [43–45]. При эндо-УЗИ и внутривидеоскопическом УЗИ можно выявить утолщение стенки ОЖП у пациентов с IgG4-АХ (см. ниже) [43–45].

В2.4. Какова роль хирургического вмешательства при АИП типа 1?

Утверждение 2.4: Хирургическое лечение при АИП 1-го типа обычно не показано. Операция может проводиться при подозрении на рак поджелудочной железы, если его не удается исключить после полного диагностического обследования. (СТЕПЕНЬ 2В, сильная рекомендация)

Комментарии: Диагностика АИП сложна, и в некоторых случаях его нелегко отличить от рака поджелудочной железы. Кроме того, частота сопутствующих опухолей поджелудочной железы (как доброкачественных, так и злокачественных) у пациентов с АИП доходит до 7% [47]. В согласительном заявлении Международной исследовательской группы по хирургии поджелудочной железы говорится, что у 5–13% пациентов, которым проводится хирургическая резекция из-за подозрения на злокачественную опухоль, при гистологическом исследовании обнаруживаются доброкачественные изменения, при этом на АИП приходится 30–43% случаев [48]. В ретроспективном исследовании, где проводили анализ гистологических данных 274 пациентов, которым выполняли панкреатодуоденэктомию в связи с подозрением на злокачественную опухоль, частота доброкачественных заболеваний составляла 8,4%, а общая частота АИП — 2,6% [49]. Европейские пациенты после резекции поджелудочной железы с послеоперационным диагнозом АИП были включены в многоцентровое исследование. Среди них 63 пациентам с АИП 1-го типа была проведена операция в связи с подозрением на рак поджелудочной железы из-за некупируемых болей или желтухи (или из-за комбинации этих симптомов или признаков). Рецидив заболевания после операции отмечался в 41,2% случаев [50]. У 74 пациентов из североамериканской серии случаев, которым была проведена панкреатэктомия с заключительным диагнозом АИП, частота рецидивов в отдаленной перспективе (17%) была намного ниже [51]. Отдаленные последствия хирургического лечения у 13 пациентов с гистологически установленным диагнозом АИП 1 типа с ИГХ окрашиванием на IgG4 ретроспективно сравнивали с данными для 34 пациентов с обычным хроническим панкреатитом, чтобы оценить остаточную функцию поджелудочной железы; исследование проводилось в Японии [52]. Рецидива АИП, по клиническим проявлениям и данным визуализирующих исследований, ни у одного из этих пациентов после операции не наблюдалось. В исследовании из США сообщалось, что у 8 из 29 (28%) пациентов с АИП отмечен рецидив после резекции железы: у семи с желтухой и у одного с рецидивирующим панкреатитом (медиана времени до развития рецидива 11 месяцев; медиана последующего

наблюдения 38 месяцев) [53]. Возможной причиной этих расхождений в сообщаемой частоте АИП после операции могут быть трудности в диагностике рецидива АИП в остаточной части железы [52]. Однако необходимо пристальное длительное наблюдение за пациентами после панкреатэктоми в связи с АИП типа 1, поскольку заболевание может рецидивировать, или остаточная функция поджелудочной железы может ухудшиться столь же сильно, как и у пациентов, которым проводится панкреатэктоми в связи с обычным хроническим панкреатитом [52].

В2.5. Каковы ожидаемые исходы и наилучшая тактика последующего наблюдения при АИП типа 1?

Утверждение 2.5.1: АИП — это особая форма хронического панкреатита, которая хорошо поддается начальной терапии глюкокортикоидами, однако с высокой частотой рецидивирует. Часто наблюдается поражение других органов, что определяется как наличие внепанкреатических проявлений заболевания. (СТЕПЕНЬ 1А, сильная рекомендация)

Утверждение 2.5.2: АИП 1-го типа часто приводит к отдаленным последствиям, таким как экзокринная и эндокринная недостаточность поджелудочной железы. (СТЕПЕНЬ 1В; сильная рекомендация)

Утверждение 2.5.3: Необходим скрининг на дефицит жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К), Zn, Ca и Mg в соответствии с научно обоснованными рекомендациями UEG по диагностике и лечению хронического панкреатита (HaPanEU) [54]. (СТЕПЕНЬ 2А; сильная рекомендация)

Утверждение 2.5.4: Пациентам с АИП 1-го типа рекомендуется пожизненное наблюдение. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: АИП представляет собой особую форму хронического панкреатита, которая хорошо поддается терапии глюкокортикоидами, но с высокой частотой рецидивирует [13, 55, 56]. Частота рецидивов в европейских исследованиях составляет от 7 до 55% [57–62]. Поражение других органов, что определяется как наличие внепанкреатических проявлений заболевания, обнаруживалось у 47–84% пациентов в разных европейских исследованиях [57, 59–62]. Вероятность экзокринной недостаточности поджелудочной железы со всеми ее последствиями еще больше возрастает у пациентов с хроническим панкреатитом, сахарным диабетом и после резекции поджелудочной железы [54]. Недостаточность поджелудочной железы связана с дефицитом жирорастворимых витаминов, магния, цинка, кальция, железа, снижением уровней гемоглобина, альбумина и преальбумина [54, 63–66]. У пациентов с хроническим панкреатитом любой этиологии, включая аутоиммунную, высок также риск развития остеопении и остеопороза, особенно у тех, кто получает терапию глюкокортикоидами [54, 67, 68]. У 5–40% пациентов с АИП сообщалось о камнях в протоках поджелудочной железы

[69, 70]. Известные отдаленные последствия АИП (экзокринная и эндокринная недостаточность, камни в протоках поджелудочной железы) требуют постоянного наблюдения для того, чтобы лучше оценить всю клиническую значимость этих последствий, и на сегодня рекомендуется пожизненное ежегодное обследование пациентов с АИП типа 1.

РГ 3: IgG4-ассоциированные заболевания печени и желчных протоков

В3.1. Каково определение и предложенная классификация IgG4-ассоциированного поражения печени и желчных путей?

Утверждение 3.1: Наиболее частым проявлением IgG4-ассоциированного поражения печени и желчных путей является IgG4-ассоциированный холангит. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Иммуноглобулин G4-ассоциированное поражение печени и желчных путей представляет собой соответствующие проявления IgG4-ассоциированного системного заболевания. IgG4-ассоциированное поражение печени и желчных путей проявляется главным образом как холангит, отвечающий на терапию глюкокортикоидами, внепеченочных желчных протоков и протоков в области ворот печени, однако в патологический процесс могут вовлекаться и внутрипеченочные протоки. IgG4-ассоциированное поражение печени и желчных путей часто сопровождается признаками IgG4-ассоциированного поражения других органов, в особенности аутоиммунным панкреатитом типа 1 [71]. Холангит, который отвечает на терапию глюкокортикоидами, — наиболее частое проявление поражения печени и желчных путей, но на поздней стадии этого заболевания могут развиваться также воспалительные псевдоопухоли печени и билиарный цирроз. Неясно, является ли IgG4-ассоциированный гепатит первичным проявлением IgG4-ассоциированного заболевания, отчасти потому, что инфильтрация IgG4⁺ плазматическими клетками может обнаруживаться при различных патологических состояниях, никак не связанных с IgG4-ассоциированным заболеванием [72]. Критерии HISORT, предложенные Ghazale et al. [73] в качестве диагностических критериев IgG4-ассоциированного холангита, включают в себя гистопатологические признаки и изменения при визуализирующих исследованиях, высокие уровни IgG4 в сыворотке, поражение других органов (например, поджелудочной железы, слюнных/слезных/щитовидной желез, легких, лимфатических узлов средостения и брюшной полости, забрюшинного пространства, аорты, почек, мочеточников, предстательной железы и яичек) и ответ на терапию глюкокортикоидами. Описаны также случаи IgG-ассоциированного холецистита. Идут споры относительно номенклатуры IgG4-ассоциированных заболеваний печени и желчных протоков. IgG4-ассоциированный холангит называют также IgG4-связанным холангитом [71,

73, 74], IgG4-ассоциированным склерозирующим холангитом [75, 76], аутоиммунным холангитом (ранее определялся как первичный билиарный цирроз без антимитохондриальных антител (АМА) [74], что вносило путаницу) или IgG4 холангиопатией. Крайне желательным представляется использование в международном масштабе одного термина. Заболевание полностью обратимо при раннем начале терапии глюкокортикоидами, в силу чего предпочтительными являются термины «IgG4-ассоциированный холангит» (IgG4-АХ), «IgG4-связанный холангит» (IgG4-СХ) или «IgG4 холангиопатия» (IgG4-Х), в то время как более поздние стадии, на которых заболевание уже необратимо, лучше характеризуются термином «IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит» (IgG4-СХ). Термин IgG4-СХ создает у пациентов связь с ПСХ и, в особенности, с ПСХ с наличием IgG4 в сыворотке, прогрессирующим заболеванием с крайне неблагоприятным прогнозом. По аналогии со сменой названия с цирроза на холангит при первичном билиарном холангите, ранее первичный билиарный цирроз [77], мы предлагаем, чтобы не запутывать наших пациентов, в будущем использовать более «благоприятный» термин «IgG4-ассоциированный холангит» (IgG4-АХ). Соответственно, IgG4-ассоциированная гепатопатия (включая IgG4-ассоциированные псевдоопухоли печени) и IgG4-ассоциированный холецистит являются названиями, предложенными для поражения печени и желчного пузыря. Остается неясным, является ли IgG4-ассоциированная гепатопатия самостоятельным проявлением заболевания, отличным от поражения желчных путей, или же это следствие IgG4-ассоциированного холангита.

В3.2. Каковы клинические, биохимические, гистологические и рентгенологические признаки, на основе которых ставится диагноз IgG4-ассоциированного холангита?

Утверждение 3.2: Желтуха, холестатический профиль ферментов в сыворотке, повышенные концентрации IgG4 в сыворотке, гистологические признаки (включая лимфоплазмоцитарную инфильтрацию с >10 IgG4⁺ плазматических клеток на поле зрения, вихревидный фиброз и/или облитерирующий флебит) и сужение внепеченочных, внутрипеченочных желчных протоков, а также протоков в области ворот — характерные признаки IgG4-ассоциированного холангита. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Клинические признаки и симптомы IgG4-АХ включают желтуху (чаще всего безболезненную), зуд, похудание и неприятные ощущения в животе. IgG4-ассоциированный холангит часто сочетается с сахарным диабетом [73, 78]. Декомпенсированный билиарный цирроз или холангиокарцинома на момент постановки диагноза обнаруживаются крайне редко [73, 78]. Биохимическими признаками IgG4-АХ являются повышение уровней сывороточных маркеров

холестаза, включая щелочную фосфатазу, гамма-глутамилтрансферазу и прямой билирубин. Уровень «опухолевого маркера» СА19-9 при IgG4-АХ может быть крайне высоким, но быстро снижается на фоне терапии глюкокортикоидами. Уровень IgG4 в сыворотке повышен примерно у 75% пациентов и является надежным признаком IgG4-ассоциированного заболевания, если более чем в 4 раза превышает верхнюю границу нормы [3, 6]. Умеренное повышение уровня IgG4 в сыворотке также наблюдается примерно у 10% пациентов с ПСХ, холангиокарциномой, панкреатитом и раком поджелудочной железы [3, 6, 9]. Отношение РНК IgG4/IgG в крови, которое определяют посредством кПЦР, оказалось очень точным маркером наличия IgG4-АХ (в сравнении с ПСХ и холангиокарциномой или раком поджелудочной железы) в одном исследовании [9], но это было опровергнуто в крупном наблюдательном исследовании, включившем более 200 пациентов [79]. Это явно требует проспективной повторной оценки в хорошо отобранных когортах. Гистопатологические критерии IgG4-АХ включают в себя лимфоплазмочитарную инфильтрацию с >10 IgG4+ плазматических клеток на поле зрения (определяется как видимая под микроскопом область при 400-кратном увеличении), вихревидный фиброз и облитерирующий флебит [24]. Дополнительные критерии включают эозинофилию и частичный облитерирующий флебит [24].

Диагноз IgG4-АХ может быть трудно поставить без биопсии и гистологического исследования, и, как это случается на фоне терапии стероидами, уровень IgG4 может уже прийти в норму [80, 81]. Измерение уровня IgG подкласса 2 (IgG2) может помочь подтвердить диагноз IgG4-АХ, как было показано в недавнем исследовании [82].

Показатели при холангиографии и классификация приведены на рисунке 2 [83]. Чаще всего встречаются сужения нижних отделов ОЖП без сужения лежащих выше желчных протоков (тип 1). Внутривнутрипеченочные сегментарные (тип 2а) и диффузные (тип 2б) сужения в дополнение к сужению нижних отделов ОЖП в совокупности представляют собой второй по частоте случай. Комбинация сужений в области ворот и нижних отделов ОЖП (тип 3) и сужения только в области ворот (тип 4) представляют собой дополнительные варианты [83].

В3.3. Является ли ответ на терапию глюкокортикоидами обязательным для постановки диагноза IgG4-ассоциированного поражения печени и желчных путей? *Утверждение 3.3:* Ответ на терапию рассматривается как важный диагностический критерий, но он не является обязательным для постановки диагноза IgG4-ассоциированного поражения печени и желчных путей. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Чтобы подтвердить, что ответ на терапию глюкокортикоидами представляет собой необходимое условие для постановки диагноза,

необходимо получить данные о том, что почти 100% пациентов отвечают на лечение или что неудача лечения позволяет безоговорочно исключить определенный диагноз IgG4-ассоциированного поражения печени и желчных путей. Исходя из имеющихся литературных данных на этот вопрос можно ответить лишь в отношении IgG4-АХ. Рандомизированных контролируемых исследований краткосрочной терапии IgG4-АХ не проводилось, не проводилось также рандомизированных контролируемых исследований ответа на терапию глюкокортикоидами как диагностического критерия IgG4-АХ. Был проведен анализ данных двух проспективных исследований [84, 85], шести ретроспективных, наблюдательных когортных исследований (>20 пациентов в каждом) [73, 78, 86–89] и одного систематического обзора [90] по оценке ответа на глюкокортикоиды; ряд исследований был исключен как нерандомизированные и включавшие менее 20 пациентов. В этих исследованиях [73, 78, 84–90] были обнаружены различия в критериях включения и поражения желчных протоков, в определениях ответа (клинический, биохимический, рентгенологический), типе глюкокортикоидов, их дозах и длительности терапии, схемах снижения дозы и дополнительных методах терапии (хирургия, стентирование). Тем не менее в этих исследованиях была найдена частота ответа от 62 до 100% с частотой рецидива примерно 30% в период снижения дозы глюкокортикоидов или после их отмены. Несмотря на успехи в начальной терапии и при снижении дозы/поддерживающей терапии глюкокортикоидами, имеющиеся сейчас исследования показывают, что на основании данных визуализирующих исследований желчных протоков в небольшом количестве случаев лечение неэффективно, для этих случаев характерны более выраженный фиброз, множественные сужения желчных протоков и поражение других органов. Мы полагаем, что дальнейшие исследования вряд ли повлияют на нашу убежденность в оценке пользы и риска.

В3.4. Каковы научно подтвержденные проявления IgG4-ассоциированного поражения печени и желчных путей в дополнение к IgG4-ассоциированному холангиту?

Утверждение 3.4: IgG4-ассоциированный холангит и IgG4-ассоциированные псевдоопухоли печени являются проявлениями поражения печени при IgG4-ассоциированных заболеваниях. Другие гистопатологические изменения со стороны печени можно отнести к реактивным изменениям, обусловленным IgG4-ассоциированным холангитом или аутоиммунным панкреатитом. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: У пациентов с АИП описаны пять типов изменений в печени: (а) портальное воспаление с активностью на границах между дольками или без нее, (б) лобулярный гепатит, (с) портальный склероз, (д) лобулярный (перивенулярный)

холестаза и (е) обструкция (крупных) желчных протоков [91]. Однако может быть трудно различить первичное поражение печени при IgG4-ассоциированном заболевании, включая IgG4-AX, и реактивные обструктивные изменения в печени, обусловленные АИП. Лобулярный гепатит рассматривается некоторыми экспертами как отдельное состояние, напоминающее классический аутоиммунный гепатит (АИГ), с возрастанием количества IgG4-положительных плазматических клеток. В одном европейском и двух японских исследованиях описан IgG4-ассоциированный АИГ [92–94]. Однако диагностические критерии в разных исследованиях различались, а количество случаев было мало, поэтому клиническая значимость IgG4-ассоциированного АИГ в контексте IgG4-ассоциированных заболеваний в целом остается неясной и заслуживает дальнейшего изучения. После трансплантации печени описано развитие «посттрансплантационного АИГ de novo», иногда называемого «плазмоцитарным гепатитом», с важным вкладом IgG4-положительных плазматических клеток. Связь этого состояния с IgG4-ассоциированными заболеваниями, если она вообще имеется, вызывает большие сомнения. Характерные признаки, такие как вихревидный фиброз или облитерирующий флебит, отсутствуют [95]. Наконец, наличие воспалительных (лимфо-плазмоцитарных) IgG4-положительных псевдоопухолей описано в печени при IgG4-AX [96–99]. Таким образом, различные проявления поражения печени при IgG4-ассоциированных заболеваниях описаны в основном в небольших ретроспективных когортных исследованиях или в сообщениях об отдельных случаях, при этом определения заболевания у разных авторов разные. Отличить реактивные изменения, вызванные АИП и/или IgG4-AX, и первичные проявления IgG4-ассоциированного заболевания со стороны печени зачастую трудно.

РГ 4: IgG4-ассоциированные заболевания пищевода, желудка, тонкой и толстой кишки

В4.1. Как часто встречаются IgG4-ассоциированные заболевания пищевода, желудка и кишечника?

Утверждение 4.1: Поражение пищевода, желудка и кишечника при IgG4-ассоциированных заболеваниях встречается крайне редко. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Имеются лишь отдельные клинические наблюдения [100–102] и небольшие серии (группы) пациентов [102–105]. Toral et al. обнаружили IgG4-положительные плазматические клетки в биоптатах ободочной кишки у 21 из 119 (17,6%) пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в отсутствие АИП [105]. Из этого 21 пациента у пяти были повышены уровни IgG4 в сыворотке (>140 мг/дл). Из общего числа у 4,2% (5/119) обнаружены и иммунное окрашивание на IgG4, и повышенные уровни IgG4 в сыворотке.

Obiorah et al. изучили образцы, взятые у пациентов с хроническим эзофагитом с лимфоплазматической инфильтрацией, полученные на протяжении 6 лет, на основе анализа амбулаторных карт [103]. Иммуногистохимическое окрашивание на IgG4 этих образцов подтвердило диагноз IgG4-ассоциированного эзофагита у восьми из 18 пациентов. Notohara et al. описали семь клинических случаев [106], отобранных в многоцентровом обзоре (они были обнаружены случайно, при визуализирующем или гистологическом исследовании). Спорадические случаи описаны также для тонкой кишки (один случай) [100], илеоанального резервуара (два случая) [102], илеоцекальной области (один случай) [101] и прямой кишки (один случай) [107].

В4.2. Каковы типичные клинические признаки и диагностические критерии IgG4-ассоциированного заболевания пищевода, желудка и кишечника?

Утверждение 4.2.1: Типичные клинические признаки и диагностические критерии IgG4-ассоциированного заболевания пищевода, желудка и кишечника описаны лишь в редких случаях — и часто данные по диагностическим критериям приводятся не полностью. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: По данным небольших обсервационных исследований, посвященных пищеводу и желудку, гистологические критерии IgG4-ассоциированного заболевания присутствуют в некоторых случаях; то же справедливо для количества IgG4-положительных клеток более 50 на поле зрения и отношения IgG4/IgG более 40%, а также повышения уровня IgG4 в сыворотке более чем в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы [1, 2]. Для кишечника имеются лишь отдельные сообщения о случаях, и гистологические критерии приводятся редко. Кроме того, для кишечника редко приводится уровень IgG4 (или он редко повышается) [105, 108]. Большинство случаев диагностируется по повышению количества IgG4-положительных клеток [100, 105, 107–109], при этом часто не приводятся отношения IgG4/IgG [107, 108]. Таким образом, поражение пищевода, желудка и кишечника при IgG4-ассоциированных заболеваниях продолжает оставаться одним из крупных непроясненных вопросов.

В4.3. Каков должен быть подход к лечению при IgG4-ассоциированном поражении пищевода, желудка или кишечника?

Утверждение 4.3.1: Медикаментозная терапия IgG4-ассоциированных заболеваний ЖКТ основывается на тех же принципах, что и при IgG4-ассоциированных заболеваниях других органов. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Утверждение 4.3.2: У пациента с объемным образованием ЖКТ и неоднозначной/неинформативной гистологической картиной в отношении IgG4-ассоциированного заболевания с отсутствием опухолевых клеток возможно эмпирическое

назначение глюкокортикоидов в течение 1 месяца. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Большинство описанных в литературе случаев относится к пациентам, которым проводили операции по поводу объемных образований тонкого кишечника без предоперационного определения уровня IgG4 в сыворотке, и единственным индикатором наличия IgG4-ассоциированного заболевания было послеоперационное гистологическое исследование. В дальнейшем пациенты не получали глюкокортикоидов или других иммуносупрессивных препаратов, и наблюдение за ними велось недолго, если вообще проводилось [100, 110–114]. IgG4-ассоциированное заболевание ЖКТ во многих случаях выявляли после операции по поводу предполагаемой опухоли, и пациенты не получали никакого специфического лечения, а последующее наблюдение не превышало 6 месяцев. Большинству пациентов проводили хирургическую или эндоскопическую резекцию, и лишь небольшая доля их получала глюкокортикоиды и/или иммуносупрессивные препараты. В большинстве случаев после начала терапии глюкокортикоидами наблюдался хороший ответ на лечение, хотя при длительно существующем заболевании он был неполным, что может объясняться выраженным фиброзом. IgG4-ассоциированное поражение желудка может отвечать на антисекреторную терапию [115]. В отдельных случаях пациенты получали поддерживающую терапию иммуносупрессивными препаратами (микофенолат, циклоспорин, азатиоприн), которая была эффективной [116–118]. Необходимо также пристальное наблюдение за пациентами, так как при естественном течении IgG4-ассоциированного заболевания могут появиться дальнейшие изменения, иногда через несколько лет после первоначального диагноза, и возможно поражение других органов [119].

РГ 5: Клинические проявления и лечение системных IgG4-ассоциированных заболеваний

В5.1. Каков спектр поражения органов и клинические проявления при IgG4-ассоциированных заболеваниях?

Утверждение 5.1.1: Клинические проявления IgG4-ассоциированных заболеваний крайне разнообразны и зависят от типа и количества пораженных органов и тканей. (СТЕПЕНЬ 1А, сильная рекомендация)

Утверждение 5.1.2: IgG4-ассоциированное заболевание представляет собой системное состояние, обычно затрагивающее два или более органов. (СТЕПЕНЬ 1В; сильная рекомендация)

Утверждение 5.1.3: Чаще всего поражаются: поджелудочная железа и печень с желчными путями, слюнные и слезные железы, забрюшинная клетчатка, почки, легкие и аорта. (СТЕПЕНЬ 1А, сильная рекомендация)

Комментарии: IgG4-ассоциированное заболевание представляет собой системное состояние

с поражением ≥ 2 органов у 75% пациентов, по данным крупных серий случаев [120–128]. Возможно поражение разных органов, одновременно или метасторно (например, при рецидиве). Анамнез пациента нужно собирать осторожно, поскольку предшествующие медицинские проблемы при рассмотрении часто оказываются нераспознанными проявлениями этого заболевания. IgG4-ассоциированное заболевание обычно поражает людей среднего возраста, однако описаны и случаи у детей (см. РГ 6). Проявления IgG4-ассоциированного заболевания связаны либо с объемным образованием, сдавлением тканей и/или органов опухолью, либо с нарушениями функции органов. Стойкая лихорадка и конституциональные симптомы не являются обязательным проявлением IgG4-ассоциированных заболеваний, но могут быть осложнением, например, при восходящем холангите вследствие повреждения желчных протоков [122]. IgG4-ассоциированное заболевание обычно проявляется как опухолеподобное объемное образование, ведущее к сдавлению соседних органов, стриктурам и, в конечном счете, нарушениям функции органа. Например, неврологические симптомы возможны при поражении мозговых оболочек, а боль в животе, боку и/или пояснице может развиваться в случаях фиброза забрюшинной клетчатки [129]. Опухолевые образования могут быть обнаружены при осмотре или визуализирующих исследованиях [129]. По данным крупнейших международных когорт пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями, чаще всего поражаются следующие органы: поджелудочная железа, печень и желчные пути (~45%), крупные слюнные железы (~37%), слезные железы (~26%), забрюшинная клетчатка (~15%), почки (~15%), легкие (~14%) и аорта (~10%) [122]. IgG4-ассоциированные заболевания часто также сопровождаются увеличением лимфатических узлов, но патологическая значимость изолированного поражения лимфатических узлов в отсутствие других характерных проявлений IgG4-ассоциированных заболеваний пока не установлена. Другие места поражения при IgG4-ассоциированных заболеваниях включают в себя: артерии (помимо аорты), глазницу, мозговые оболочки, предстательную железу, яички, кожу, носовые пазухи, брыжейку, средостение, перикард, плевру, периферические нервы, кости и мышцы [120, 122, 124–128, 130].

Отчасти на основании пораженных органов предложены четыре клинических фенотипа IgG4-ассоциированных заболеваний: (а) поражение поджелудочной железы, печени и желчных путей; (б) забрюшинный фиброз и/или аортит; (с) поражение головы и шеи; и (д) классический синдром Микулита с системным поражением. Некоторые из этих предложенных фенотипов, однако, значительно перекрываются между собой, и биологическая основа (и достоверность) этих фенотипов неясна. Фенотипы IgG4-ассоциированного заболевания различаются по демографическим и серологическим

признакам. Фенотип «поражение головы и шеи», к примеру, чаще встречается у женщин, хотя распространенность IgG4-ассоциированного заболевания в целом выше у мужчин. «Синдром Микулитца с системным поражением» представляет собой фенотип IgG4-ассоциированного заболевания, для которого характерны более высокие уровни IgG4 в сыворотке [122].

В5.2. Какова оптимальная тактика обследования и наблюдения при IgG4-ассоциированном заболевании?

Утверждение 5.2.1: Для наиболее точной диагностической оценки при IgG4-ассоциированном заболевании следует учитывать все данные анамнеза, физикального обследования, лабораторных исследований, гистологического исследования и визуализирующих исследований. Пациентам с IgG4-ассоциированным заболеванием рекомендуется пожизненное наблюдение. (СТЕПЕНЬ 1В; сильная рекомендация)

Утверждение 5.2.2: Всегда, когда это возможно, диагноз IgG4-ассоциированного заболевания следует подтверждать гистопатологическим исследованием биоптата, полученного при прицельной биопсии. (СТЕПЕНЬ 1А, сильная рекомендация)

Утверждение 5.2.3: Пациентам с системными проявлениями IgG4-ассоциированного заболевания необходимо динамическое наблюдение с определением специфических серологических показателей и проведением визуализирующих исследований в зависимости от того, какие органы поражены, а также Индекса ответа на терапию при IgG4-ассоциированных заболеваниях. (СТЕПЕНЬ 1С, сильная рекомендация)

Комментарии: Правильный выбор методов диагностики и тактики наблюдения при системном IgG4-ассоциированном заболевании требует обобщения данных анамнеза, физикального обследования, лабораторных исследований, данных гистологического исследования и визуализирующих исследований [131]. Используемые биомаркеры не обладают достаточной точностью ни для диагностики, ни для последовательных оценок [131]. Так, измерение уровня IgG4 в сыворотке, наиболее широко применяемый биомаркер IgG4-ассоциированного заболевания, обладает 60% специфичностью, а предсказательная ценность положительного результата для него составляет всего 34%, поскольку он повышается при ряде других воспалительных заболеваний и нормален почти у 50% пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями (см. также РГ1; В1). Наличие в кровотоке плазмобластов, фолликулярных Т-хелперов и уровни ССЛ18 в сыворотке связаны с активностью заболевания, однако их польза как биомаркеров не валидирована в проспективных исследованиях [132–137]. Сходным образом отношение РНК IgG4/IgG в периферической крови (см. также РГ1; В1) позволяет надежно отличить IgG4-ассоциированное поражение поджелудочной

железы и желчных путей от ПСХ или холангиокарциномы, но его польза при обследовании пациентов с проявлениями IgG4-ассоциированного заболевания за пределами ЖКТ так и не была подтверждена. Поэтому окончательный диагноз IgG4-ассоциированного заболевания по-прежнему основывается на гистологическом исследовании полученных при биопсии образцов и требует выполнения органоспецифичных критериев, изложенных в «Согласительном заявлении относительно патологических признаков IgG4-АЗ». И наоборот, комплексная оценка результатов анализа крови, визуализирующих исследований и функциональных исследований остается краеугольным камнем при выборе тактики последующего наблюдения. Лабораторные исследования должны включать общий анализ крови с определением лейкоцитарной формулы, определение показателей функции печени и почек, электрофорез белков сыворотки и измерение уровней подклассов IgG и белков комплемента. Визуализирующие исследования, включая КТ, МРТ и УЗИ, проводят в зависимости от пораженных органов [131]. Наконец, может использоваться функциональная оценка посредством 18F-ФДГ ПЭТ/КТ для того, чтобы отличить активное заболевание от хронических фиброзных изменений и обнаружить области бессимптомной локализации IgG4-ассоциированных изменений [132, 136–139]. Индекс ответа на терапию при IgG4-АЗ (IgG4-АЗ ИО, табл. S3) в настоящее время является единственной валидизированной шкалой оценки активности IgG4-ассоциированного заболевания и объединяет все перечисленные выше клинические, серологические и рентгенологические данные [140]. В частности, IgG4-АЗ ИО отражает информацию по активности заболевания (показатель для отдельных органов, равный 0–3 балла), симптомам, необходимости срочной терапии и повреждению органов. Показатель IgG4-АЗ ИО ≥ 3 недавно был применен для выявления пациентов с активным заболеванием [140].

В5.3. Как мы оцениваем активность заболевания и различаем хроническое поражение и активные изменения при IgG4-ассоциированных заболеваниях?

Утверждение 5.3.1: Нет какого-то одного надежного биологического маркера, позволяющего оценить активность заболевания. (СТЕПЕНЬ 1А, сильная рекомендация)

Утверждение 5.3.2: Индекс ответа на терапию при IgG4-АЗ позволяет оценить изменения при полиорганном поражении и в настоящее время используется в многоцентровых клинических исследованиях. (СТЕПЕНЬ 1С, сильная рекомендация)

Утверждение 5.3.3: Наиболее точная оценка активности IgG4-ассоциированного заболевания опирается на сочетание данных физикального обследования, лабораторных исследований, гистологического исследования и визуализирующих исследований. (СТЕПЕНЬ 1В; сильная рекомендация)

Комментарии: Надежная оценка активности заболевания и фиброза, характерного для терминальной стадии заболевания, представляет значительные трудности для врачей вследствие полиорганной природы этого заболевания. Как правило, оценивают сочетание факторов, чтобы определить активность IgG4-ассоциированного заболевания, поскольку ни один из них сам по себе не является достаточно специфичным и чувствительным, чтобы достоверно оценить общий статус заболевания. Предложены разные биомаркеры, отражающие активность IgG4-ассоциированного заболевания, включая уровни IgG4 в сыворотке, количество плазмобластов в крови, отношение РНК IgG4/IgG, уровни CCL18, комплемента, органоспецифичных ферментов и маркеры функции почек в периферической крови [9, 12, 121, 123, 124, 141–147]. Количество плазмобластов повышено у некоторых пациентов с нормальными уровнями IgG4 в сыворотке на момент постановки диагноза и в большинстве случаев с наступлением ремиссии нормализуется [12, 133, 141, 148, 149]. Визуализирующие исследования дополняют картину и представляют надежный инструмент для оценки системного поражения при IgG4-ассоциированных заболеваниях, ответа на иммуносупрессивную терапию и рецидивов. УЗИ слюнных желез, КТ с контрастным усилением и МРТ играют ключевую роль в различении активного заболевания и органоспецифичного поражения, связанного с фиброзом [150–154]. В целом, активное воспаление и терминальная стадия фиброза обладают характерными рентгенологическими признаками [152]. Захват 18F-ФДГ отражает патологическое увеличение количества плазмобластов в крови, а не процессы, связанные с активацией фибробластов, и позволяет отличить активность IgG4-ассоциированного заболевания от терминального фиброза [132, 137, 138, 153, 154]. IgG4-А3 ИО представляет собой перспективный инструмент систематической оценки активности IgG4-ассоциированного заболевания, поскольку объединяет клинические, лабораторные данные и результаты визуализирующих исследований [140]. Последовательное применение IgG4-А3 ИО в рандомизированных клинических исследованиях, однако, все еще встречается редко.

РГ 6: IgG4-ассоциированные заболевания у детей

В6.1. Какова распространенность IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний у детей?

Утверждение 6.1: В настоящее время данных по распространенности IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний у детей недостаточно. IgG4-ассоциированные гастроэнтерологические заболевания в детском возрасте встречаются крайне редко. Самым частым IgG4-ассоциированным гастроэнтерологическим

заболеванием у детей является АИП типа 1, который редок, однако точная его распространенность неизвестна. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: IgG4-ассоциированные гастроэнтерологические заболевания диагностируются все чаще; однако их причина остается неизвестной. Средний возраст пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями превышает 50 лет [155], а данные по детям ограничены. Повышение настороженности врачей может увеличить частоту выявления IgG4-ассоциированных заболеваний у детей. Наш систематический поиск в литературе, посвященный детям с IgG4-ассоциированными заболеваниями, показал, что на сегодняшний день опубликовано менее 100 случаев; что касается панкреатита, это случаи АИП 2-го типа [156–161].

В6.2. Каковы различия в диагностике IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний у детей и у взрослых?

Утверждение 6.2.1: В настоящее время данных по различиям в диагностике IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний у детей недостаточно. Диагноз IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний у детей должен основываться на критериях, принятых для взрослых, поскольку педиатрического консенсуса по диагностическим критериям не имеется. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Одним из признаков IgG4-ассоциированного гастроэнтерологического заболевания является необъяснимое увеличение одного или более органов, как у детей, так и у взрослых. По сравнению со взрослыми, у которых следует исключать злокачественную опухоль, у детей злокачественное новообразование является редким диагнозом; у них намного чаще встречаются инфекции и другие воспалительные заболевания. У взрослых повышение уровня IgG4 в сыворотке и АИП типа 1 встречаются чаще, чем у детей, у которых большинство описанных случаев относятся к АИП типа 2 [158–160]. При диагностическом обследовании получить биоптаты надлежащего качества сложно из-за трудностей с проведением эндо-УЗИ или эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХП) у детей. Одна из причин того, что предложен пороговый уровень IgG4, — чтобы отличить IgG4-ассоциированные заболевания от других заболеваний, таких как злокачественные опухоли (включая холангиокарциному и рак поджелудочной железы), которые не встречаются у детей с такой частотой, как у взрослых [162]. Применение пороговых значений уровня IgG4, принятых для взрослых, может не годиться для детей, но других данных нет. Примерно в 70% гистологически подтвержденных случаев уровни IgG4 в сыворотке были повышены по сравнению с 48 случаями АИП у детей, где повышение уровня IgG4 отмечалось у 9/48 (22%) пациентов [158].

Комментарии: Современная классификация аутоиммунных заболеваний печени у детей включает в себя АИГ и аутоиммунный склерозирующий холангит, который представляет собой разновидность склерозирующего холангита с выраженными аутоиммунными признаками, перекрывающимися с АИГ, первоначально описанную у детей и встречающуюся у детей чаще, чем у взрослых [163]. Выраженность IgG4-ассоциированного компонента при этих заболеваниях неизвестна. У детей с диагностированным аутоиммунным заболеванием печени и сопутствующим АИП или другими связанными с IgG4 нарушениями следует провести гистологическое исследование на наличие ассоциированных с IgG4 признаков. Для того чтобы разработать верные определения, лучше разобраться в патогенезе и естественном течении заболевания и оценить ответ на лечение у детей с IgG4-ассоциированными заболеваниями печени, необходимы повышение осведомленности и проспективные исследования.

В6.3. Каковы различия в подходах к лечению IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний у детей и у взрослых?

Утверждение 6.3.1: В настоящее время данных по различиям в лечении IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний у детей недостаточно. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Утверждение 6.3.2: В настоящее время данных по различиям в лечении IgG4-ассоциированных заболеваний печени у детей по сравнению со взрослыми недостаточно. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Из-за отсутствия данных невозможно представить научно обоснованные рекомендации по лечению IgG4-ассоциированных заболеваний печени. Тем не менее при IgG4-АХ целесообразным представляется следовать имеющимся педиатрическим рекомендациям, согласно которым основой терапии остаются глюкокортикоиды, иммуномодуляторы и урсодезоксихолевая кислота [164].

Показания к ЭРХП с баллонной дилатацией ограничены, и она может проводиться в отдельных случаях при доминирующем или симптоматическом сужении желчных протоков [164, 165].

В6.4. Каковы клинические проявления АИП типа 1 у детей?

Утверждение 6.4.1: Классическую форму АИП (тип 1) в детстве диагностируют редко. Диагноз АИП в отсутствие педиатрического консенсуса по диагностическим критериям следует ставить в специализированном детском панкреатическом центре, основываясь на критериях для взрослых. В настоящее время данных по переходу от АИП к хроническому панкреатиту у детей недостаточно. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Утверждение 6.4.2: У детей АИП 1-го типа может проявляться остро, с желтухой, объемным образованием в поджелудочной железе, рвотой

и похуданием. Обычно эффективна терапия глюкокортикоидами, а вероятность рецидива меньше, чем у взрослых. У некоторых детей симптомы могут исчезнуть сами без какого-либо лечения. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Утверждение 6.4.3: В качестве «первого этапа» при диагностическом обследовании рекомендуется трансабдоминальное УЗИ. При подозрении на АИП, наличии увеличенной поджелудочной железы или ее объемного образования в сочетании с желтухой рекомендуется магнитно-резонансная панкреатохолангиография (МРПХ) и/или эндо-УЗИ. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Утверждение 6.4.4: Биопсии поджелудочной железы для начала иммуносупрессивной терапии не требуется. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Утверждение 6.4.5: Глюкокортикоиды являются первой линией терапии для индукции ремиссии, если к их применению нет противопоказаний. Детям с воспалением, вызванным АИП 1-го типа и низкой активностью заболевания в начале лечения, поддерживающая терапия не требуется. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Опубликованные данные по частоте АИП у детей скудны, и у них преобладает АИП 2-го типа (не связанный с IgG4). Вследствие редких сообщений об АИП и редко повышенного уровня IgG4 у детей с окончательным диагнозом АИП 1-го типа диагноз может быть поставлен труднее, чем у взрослых [158–160]. АИП у детей часто характеризуется внезапным началом с разнородными симптомами, но чаще всего присутствуют безболезненная желтуха и общая слабость. Боль в животе, если и есть, не сильная, а эпизоды острого панкреатита редко становятся первым проявлением заболевания. При визуализирующих исследованиях часто обнаруживается диффузное увеличение поджелудочной железы или очаговые изменения в ней. АИП может также протекать бессимптомно, и отклонения обнаруживаются только при лабораторных и визуализирующих исследованиях. У некоторых детей симптомы могут пройти сами без какого-либо лечения. Однако нет данных длительного наблюдения, где сравнивались бы осложнения или частоты рецидива при лечении и без него [166]. Инфильтрация тканей IgG4 в опубликованных случаях АИП у детей встречается редко [158–160, 166, 167]. В случаях панкреатита, сопровождающегося объемным образованием в поджелудочной железе [168], показана биопсия под контролем эндо-УЗИ или щеточные соскобы, полученные при ЭРХП; однако это не требуется для начала лечения, в основном из-за очень низкой частоты развития опухолей в этой популяции [169]. В настоящее время нет данных по количеству IgG4⁺ плазматических клеток в поле зрения, которые должны присутствовать в различных тканях ЖКТ у детей. Среди 48 детей с АИП, описанных в обзорах литературы в материалах

Международной исследовательской группы по панкреатиту у детей, в базе данных поиска излечения (INSPPIRE) основными изменениями при гистологическом исследовании у 18/25 пациентов (72%) были лимфоплазмозитарное воспаление, фиброз поджелудочной железы и инфильтрация протоков гранулоцитами [158]. INSPPIRE рекомендует в качестве терапии первой линии преднизолон внутрь в дозе 1–1,5 мг/кг/сут до максимальной дозы 40–60 мг в один или два приема в течение 2–4 недель. Затем дозу постепенно снижают. В случае рецидива рекомендуют повторный курс преднизолона [166].

РГ 7: IgG4-ассоциированные заболевания пищеварительной системы и сахарный диабет

В7.1. Какова распространенность сахарного диабета при IgG4-ассоциированном заболевании поджелудочной железы?

Утверждение 7.1: Сахарный диабет часто встречается при IgG4-ассоциированном заболевании поджелудочной железы (АИП типа 1). Его распространенность составляет от 21 до 77%. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Сахарный диабет, встречающийся при аутоиммунном панкреатите, представляет собой «панкреатогенную» форму сахарного диабета. Лишь отдельные исследования и небольшие серии случаев посвящены распространенности сахарного диабета при IgG4-АЗ поджелудочной железы. Во всех сообщается о достаточно высокой распространенности сахарного диабета у пациентов с АИП типа 1, от 21% в шведском исследовании [61] до 77% в японском исследовании [170]. У большинства пациентов сахарный диабет развивается одновременно с АИП 1-го типа (53%). Однако имеется подгруппа пациентов, у которых сахарный диабет развивается до появления АИП 1-го типа (33%), и подгруппа пациентов, у которых сахарный диабет развивается или усиливается как осложнение терапии глюкокортикоидами [171–173]. В отличие от классического хронического панкреатита его распространенность не увеличивается с ростом длительности заболевания, возможно потому, что терапия глюкокортикоидами может способствовать более легкому течению заболевания. Например, в исследовании по изучению толерантности к глюкозе и сахарного диабета у пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием при исключении АИП 52% участников страдали сахарным диабетом, а еще у 17% имелось нарушение толерантности к глюкозе, при этом секреция инсулина сохранялась у всех пациентов, и часто встречалась гиперреактивность к глюкагону [174].

В7.2. Повышают ли какие-либо признаки IgG4-ассоциированного заболевания поджелудочной железы риск и/или тяжесть сахарного диабета?

Утверждение 7.2: Среди пациентов с IgG4-АЗ поджелудочной железы (АИП типа 1) атрофия железы по рентгенологическим данным, экзокринная

недостаточность поджелудочной железы, возраст и курение связаны со статистически значимым возрастанием риска сахарного диабета, но данных по факторам, определяющим тяжесть сахарного диабета, нет. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Мало исследований, где изучали бы факторы, связанные с риском сахарного диабета у пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями. Большинство этих исследований посвящены пациентам с АИП без различия между двумя его подтипами. Frulloni et al. изучили экзокринную и эндокринную функцию поджелудочной железы у 21 пациента с АИП и сообщили, что у всех пяти пациентов (24% от общего числа) с сахарным диабетом отмечались очень низкие концентрации эластазы-1 в кале, <19 мкг/г [175]. Пациенты с сахарным диабетом были также старше пациентов без диабета [175]. Maïre et al. привели данные по 96 пациентам с АИП 1-го типа (73%) или 2-го типа (27%). У курящих (>10 пачко-лет) сахарный диабет встречался чаще (50% по сравнению с 27%, $p < 0,04$), чем у некурящих или мало курящих [176]. Частота сахарного диабета выше у пациентов с АИП типа 1, чем у пациентов с АИП 2-го типа в большинстве опубликованных серий случаев. Сообщалось о частоте сахарного диабета, составляющей соответственно 68 и 14% [106], 23 и 11% [61], 36 и 40% [62], а также 40 и 22% [13] при АИП 1-го типа по сравнению с АИП 2-го типа, что в целом указывает на то, что при IgG4-АЗ нарушения эндокринной функции поджелудочной железы встречаются чаще. Атрофия поджелудочной железы также была связана с повышенным риском сахарного диабета у Masuda et al., сообщивших о частоте сахарного диабета, составляющей 75% в случаях атрофии поджелудочной железы по данным КТ, и только 10% при отсутствии атрофии поджелудочной железы [177]. Нет отдельных исследований по связи между тяжестью сахарного диабета и признаками IgG4-АЗ. Сообщалось, что необходимость инсулинотерапии, которая может отражать тяжесть сахарного диабета, чаще встречается при АИП 1-го типа, чем при АИП 2 типа [13].

В7.3. Каково влияние терапии глюкокортикоидами / иммуносупрессивными препаратами на риск и/или тяжесть сахарного диабета при IgG4-ассоциированном заболевании поджелудочной железы?

Утверждение 7.3: Терапия глюкокортикоидами при IgG4-ассоциированном заболевании поджелудочной железы (АИП типа 1) улучшает клиническое течение сахарного диабета примерно в 50–60% случаев. Пациенты с одновременным началом сахарного диабета лучше реагируют на терапию глюкокортикоидами, чем пациенты, у которых уже был сахарный диабет до развития АИП. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Есть лишь несколько исследований с малым числом пациентов, посвященных влиянию терапии глюкокортикоидами на АИП

типа 1. Почти во всех исследованиях, однако, описываются улучшения в течении сахарного диабета более чем у половины пациентов. Nishimori et al. провели общенациональную оценку в Японии и обнаружили улучшения в течении сахарного диабета (по показателям контроля уровня глюкозы) у 55% пациентов с одновременным началом сахарного диабета и АИП. Однако только у 36% пациентов с уже имевшимся сахарным диабетом отмечалось улучшение, а у 20% было отмечено ухудшение или развитие сахарного диабета после терапии глюкокортикоидами [178]. Miyamoto et al. оценили 69 пациентов в отношении краткосрочных и отдаленных исходов сахарного диабета при АИП 1-го типа после терапии глюкокортикоидами в ретроспективном исследовании [179]. Они приводят сходные результаты, с частотой улучшений 55–66% при одновременно развившемся сахарном диабете, а также при уже имеющемся сахарном диабете. Об ухудшении сообщалось лишь в 9–15% случаев после по крайней мере 3 месяцев лечения.

В этой группе оценивали также влияние длительной терапии глюкокортикоидами (по крайней мере 3 года терапии) на сахарный диабет. Частота улучшения возрастает до 66% для пациентов, не сообщавших об ухудшении после 3 лет [179]. В менее крупной серии случаев частота сахарного диабета выросла с 24 до 48% при терапии глюкокортикоидами, но постепенно снизилась до 19% к концу снижения дозы глюкокортикоидов, что также подтверждает положительный эффект длительной терапии глюкокортикоидами [175].

РГ 8: IgG4-ассоциированные гастроэнтерологические заболевания и злокачественные опухоли

В8.1. Каков риск развития злокачественной опухоли при IgG4-ассоциированных заболеваниях?

Утверждение 8.1: IgG4-ассоциированные заболевания и в особенности АИП могут быть связаны с повышенным риском развития злокачественных опухолей по сравнению с населением в целом. Рекомендуется пожизненное наблюдение за пациентами с IgG4-ассоциированными заболеваниями. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: В нескольких исследованиях (табл. 3) изучали риск развития различных злокачественных опухолей у пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями [126, 180–184]. В одном исследовании частота злокачественных опухолей у пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями была близка к частоте в общей популяции [180]. В остальных исследованиях риск развития злокачественных опухолей у пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями был значительно выше, чем в общей популяции [181–184]. Другие исследователи сосредоточились на риске злокачественных опухолей у пациентов с АИП [185–188]. У пациентов с АИП по азиатским

диагностическим критериям был выявлен высокий риск развития различных злокачественных опухолей [185]. Выше всего этот риск был в первый год после постановки диагноза АИП, и отсутствие рецидивов АИП после успешного лечения онкологического заболевания говорит о том, что АИП может у некоторых пациентов представлять собой паранеопластический синдром [185]. В соответствии с этим наблюдением в смешанной когорте пациентов с разными формами АИП было показано, что риск злокачественной опухоли статистически значимо возрастал по сравнению с общей популяцией [186]. В отличие от этого в другом исследовании наблюдался сходный риск развития злокачественных опухолей у пациентов с АИП до и после постановки диагноза в сравнении с контрольной группой [187]. В исследовании пациентов с АИП 1 типа ни у одного из пациентов не было рака поджелудочной железы [188]. В исследовании всех злокачественных опухолей в проспективной когорте пациентов с АИП 1-го типа было найдено, что опухоли развивались у 11% пациентов незадолго до или вскоре после постановки диагноза IgG4-АЗ, включая три случая рака печени, желчных путей или поджелудочной железы [84]. Риск любой злокачественной опухоли в момент постановки диагноза или при последующем наблюдении был значительно повышен по сравнению с данными национальной статистики в подобранной по показателям группе [84]. В целом, у пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями выявляют различные злокачественные опухоли (например, рак легких, ободочной кишки, поджелудочной железы, мочевого пузыря, лимфомы, лейкозы и другие). Ряд данных говорит о том, что IgG4-ассоциированные заболевания могут быть связаны с повышенным риском развития злокачественных опухолей. Однако на эти данные могла повлиять систематическая ошибка, связанная с более пристальным наблюдением за пациентами с IgG4-ассоциированными заболеваниями или АИП. Таким образом, нужны проспективные исследования для анализа частоты развития злокачественных опухолей у пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями со сравнением с подобранными по возрасту, полу и факторам риска контрольными группами [189].

В8.2. Как мы можем клинически и рентгенологически отличить IgG4-ассоциированное заболевание от злокачественной опухоли?

Утверждение 8.2.1: Специфичных клинических признаков или показателей крови, по которым можно отличить IgG4-ассоциированное заболевание от злокачественной опухоли, нет. (СТЕПЕНЬ 2В, сильная рекомендация)

Утверждение 8.2.2: Отличить IgG4-ассоциированное заболевание от злокачественной опухоли по рентгенологической картине сложно. Некоторые изменения при визуализирующей диагностике могут помочь при дифференциальном диагнозе. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Профили симптомов при IgG4-ассоциированном заболевании и злокачественной опухоли могут зависеть от пораженных органов, но для заболеваний поджелудочной железы и желчных путей клиническая картина достаточно сходна. Симптомы включают похудание, obstructивную желтуху, боль в животе и диарею. Не имеется специфических клинических признаков, по которым можно отличить друг от друга IgG4-ассоциированное заболевание и злокачественную опухоль [73, 84]. Поражение различных систем органов говорит в пользу IgG4-ассоциированного заболевания. Конституциональные симптомы, включая лихорадку и ночные поты, скорее указывают на злокачественную опухоль (например, лимфому) и редко встречаются при IgG4-ассоциированном заболевании. Уровни IgG4 в сыворотке могут быть повышенными и/или нормальными и при IgG4-ассоциированных заболеваниях, и при злокачественных опухолях. Небольшое повышение (< чем в 2 раза выше верхней границы нормы) не позволяет надежно разграничить эти два заболевания [142]. Выраженное повышение (\geq чем в 4 раза выше верхней границы нормы) позволяет с высокой специфичностью отличить друг от друга IgG4-ассоциированный холангит и холангиокарциному [6], хотя описаны опухоли с IgG4⁺ инфильтратами и повышенным уровнем IgG4 в сыворотке. Опухолевые маркеры, такие как СА 19-9, могут быть повышены при обоих состояниях, обычно при наличии обструкции желчных путей.

Наиболее сложно на основании рентгенологических данных отличить друг от друга очаговый АИП и рак поджелудочной железы и изолированный IgG4-CX (типа IV) и внепеченочную холангиокарциному соответственно. Помочь при диагностике может сочетание нескольких характерных признаков на МРТ/КТ (табл. 1) [41, 190–193]. При ПЭТ/КТ можно обнаружить диффузный захват изотопа поджелудочной железой при АИП и признаки поражения других органов [41, 190]. Роль визуализирующих исследований в разграничении IgG4-ассоциированной лимфаденопатии и IgG4-ассоциированного фиброза брюшинной клетчатки от злокачественных опухолей (например, лимфомы или опухолей брюшинного пространства) изучена плохо и все еще неясна. Для уточнения диагноза часто требуются биопсия и оценка клоальности, и даже после этого поставить окончательный диагноз удается не всегда.

В8.3. Как мы можем отличить IgG4-ассоциированное заболевание от злокачественной опухоли гистологически? Согласительное заявление относительно гистологических признаков IgG4-A3 (гистологические Бостонские критерии):

Включает три основных морфологических признака: выраженный лимфоплазмочитарный инфильтрат, вихревидный фиброз, по крайней мере в некоторых областях, и облитерирующий флебит. Дополнительные морфологические признаки:

флебит и повышение количества эозинофилов. Количество IgG4-положительных плазматических клеток измеряют как среднее количество IgG4⁺ плазматических клеток в поле зрения микроскопа в трех полях зрения, содержащих наибольшее количество этих клеток в случае неравномерного распределения. При диффузном распределении IgG4-положительных плазматических клеток среднее количество IgG4⁺ плазматических клеток определяется в трех случайным образом выбранных полях зрения.

С гистологической точки зрения на IgG4-ассоциированное заболевание весомым указанием является следующее: Два или более ключевых морфологических признака и результаты иммуногистохимического исследования, согласно которым количество IgG4-положительных плазматических клеток превышает 30–100 в поле зрения (органоспецифическое предельное значение в образце, полученном при резекции) или 10–200 в поле зрения (органоспецифическое предельное значение в образце, полученном при биопсии) и отношение IgG4/IgG плазматических клеток более 40%.

Вероятные гистологические признаки IgG4-ассоциированного заболевания: Один ключевой морфологический признак и результаты иммуногистохимического исследования, согласно которым количество IgG4-положительных плазматических клеток превышает 30–100 в поле зрения (органоспецифическое предельное значение в образце, полученном при резекции) или 10–200 в поле зрения (органоспецифическое предельное значение в образце, полученном при биопсии) и отношение IgG4/IgG плазматических клеток более 40%.

Утверждение 8.3.1: Для образцов, полученных при резекции, имеются установленные гистологические критерии, позволяющие различить злокачественные опухоли и IgG4-ассоциированное заболевание (так называемые Бостонские критерии: три морфологических признака — лимфоплазмочитарный инфильтрат, вихревидный фиброз, облитерирующий флебит и в дополнение результаты иммуногистохимического исследования, согласно которым количество IgG4-положительных плазматических клеток превышает 50–100 на поле зрения (органоспецифическое предельное значение), а отношение IgG4/IgG плазматических клеток более 40%). (СТЕПЕНЬ 2В, сильная рекомендация)

Утверждение 8.3.2: В образцах, полученных при биопсии, отличить друг от друга IgG4-ассоциированное заболевание и злокачественную опухоль сложнее. При отрицательных результатах биопсии следует учитывать риск неверного взятия образца. Неспецифическое воспаление с возрастанием количества IgG4-положительных клеток возможно как при злокачественной опухоли, так и при IgG4-ассоциированном заболевании. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Утверждение 8.3.3: При IgG4-ассоциированных заболеваниях сообщалось о возрастании

частоты как синхронных, так и метасинхронных лимфом. Для дифференциальной диагностики могут использоваться иммуногистохимическое исследование, проточная цитометрия и молекулярная диагностика. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: В образцах поджелудочной железы, печени или внепеченочных желчных протоков, полученных при резекции, дифференциальную диагностику IgG4-ассоциированного заболевания и злокачественной опухоли на основании гистологических данных провести, как правило, легко. Однако в образцах, полученных при биопсии, такое разграничение часто провести трудно, и это зависит от типичности и размера биоптата. Если выполняются два или три гистологических «Бостонских критерия» IgG4-ассоциированного заболевания, с увеличением количества IgG4-положительных плазматических клеток и возрастанием отношения количества IgG4-положительных к количеству IgG-положительных клеток, весьма вероятно гистологический диагноз IgG4-ассоциированного заболевания [24, 30]. Однако сообщалось об одновременном наличии IgG4-ассоциированного заболевания и злокачественной опухоли, что требует скрупулезной корреляции клинических и рентгенологических данных [84, 182, 184]. Тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндо-УЗИ при аденокарциномах поджелудочной железы или внутрипеченочных желчных протоков обладает чувствительностью и специфичностью, составляющими 75–90% и почти 100% при диагностике злокачественной опухоли, но недостаточна для диагноза IgG4-ассоциированного заболевания, если получен только цитологический материал, поскольку невозможно оценить характерные для этого заболевания структурные изменения.

Однако иногда образцы, полученные при тонкоигольной аспирационной биопсии поджелудочной железы, содержат небольшие (микро-) фрагменты ткани, и такая биопсия под контролем эндо-УЗИ иглой калибра 22G используется с различными результатами для диагностики АИП, главным образом в Юго-Восточной Азии [44, 194–196]. Тонкоигольная биопсия под контролем эндо-УЗИ предпочтительна для дифференциального диагноза между очаговыми доброкачественными изменениями и злокачественной опухолью поджелудочной железы [197–199], когда можно обнаружить характерные для АИП изменения, хотя они могут быть распределены неравномерно (например, лимфоплазматическая инфильтрация, очаги вихревидного фиброза, облитерирующий фибрит), и можно провести иммуноокрашивание плазматических клеток на IgG и IgG4.

Затруднения при диагностике возникают, если присутствует только один из Бостонских критериев или неспецифическое воспаление с увеличением количества IgG4-положительных клеток или без него. Воспаление вокруг опухоли

может сопровождаться лимфоплазматической инфильтрацией и возрастанием количества IgG4-положительных клеток. Отмечалась связь между IgG4-ассоциированным заболеванием и внутрипротоковым папиллярно-муцинозным раком [44]. Сложно отличить IgG4-ассоциированное заболевание от лимфомы. Могут быть необходимы иммуногистохимическое окрашивание на каппа и лямбда легкие цепи иммуноглобулинов, полимеразная цепная реакция (ПЦР) для выявления перестройки генов тяжелой цепи иммуноглобулинов, проточная цитометрия и молекулярные исследования. В нескольких исследованиях показано, что у пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями повышена частота синхронных или метасинхронных лимфом [184, 200]. В конечном счете придется смириться с некоторым количеством операций на поджелудочной железе из-за подозрений на злокачественное новообразование с учетом трудностей дифференциальной диагностики.

В8.4. Является ли IgG4-ассоциированное заболевание паранеопластическим состоянием?

Утверждение 8.4.1: Злокачественные опухоли у пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями, в особенности с АИП, чаще всего обнаруживаются в органах, отличных от локализации IgG4-ассоциированного поражения. (СТЕПЕНЬ 2В, сильная рекомендация)

Утверждение 8.4.2: Антитела к IgG4 могут обнаруживаться как при IgG4-ассоциированном заболевании, так и у пациентов со злокачественными опухолями. Нужны дальнейшие исследования для установления связи между антителами к IgG4, IgG4-ассоциированными заболеваниями и злокачественными опухолями. (СТЕПЕНЬ 2С; сильная рекомендация)

Комментарии: Хорошо известно, что длительное хроническое воспаление играет ключевую роль в развитии злокачественных опухолей вследствие связанного с воспалением канцерогенеза [201]. Однако наличие АИП теснее связано со злокачественными опухолями внепанкреатической локализации, чем с раком поджелудочной железы [84, 180, 181, 185–187]. Большинство случаев злокачественных опухолей, выявленных при АИП, наблюдается на момент постановки диагноза или в первый год после этого [183]. Описаны также случаи достижения ремиссии при АИП после успешного лечения одновременно выявленной злокачественной опухоли [185], как и в случае других аутоиммунных паранеопластических состояний. В ЖКТ пациентов с АИП выявлены мутации гена K-ras [202]. Необходимы проспективные контролируемые исследования частоты злокачественных опухолей в подобранных когортах, чтобы лучше оценить это наблюдение.

Опухолевые ткани и ткань поджелудочной железы у пациентов с АИП обладают рядом общих ключевых иммунных реакций, ведущих к усилению выработки антител класса IgG4 [185].

Антитела IgG4 могут вырабатываться в ответ на злокачественную опухоль, представляя собой механизм индуцированного опухолью уклонения от иммунного ответа. У пациентов с меланомой [203] ассоциированные с опухолью В-лимфоциты стимулируются Th2 (секретирующим ИЛ-10) микроокружением опухоли и поляризуются, начиная вырабатывать IgG4. Удивительно, что IgG4 антитела могут подавлять противоопухолевые эффекторные функции IgG1 антител, и возрастание уровней IgG4 в сыворотке связано со снижением выживаемости у пациентов [203]. Об ответе IgG4 сообщалось также при других злокачественных опухолях, включая внепеченочную холангиокарциному, рак поджелудочной железы и глиобластому, и повышенные уровни IgG4 в сыворотке связаны с худшим прогнозом при меланоме и злокачественных опухолях желчных путей.

РГ 9: Системная терапия при IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваниях

В9.1. Каковы показания к начальной системной терапии IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний и варианты терапии?

Утверждение 9.1.1: Всем пациентам с наличием симптомов (например, при панкреатических болях, обструктивной желтухе) показано лечение, иногда в срочном порядке в случаях органной недостаточности. Лечение может быть предложено также пациентам без симптомов в следующих случаях: (1) наличие объемного образования при визуализирующих исследованиях для исключения злокачественной опухоли, (2) стойкие отклонения в показателях функции печени (холестаза) в случае IgG4-ассоциированного холангита и (3) в субклинических ситуациях, которые могут привести к тяжелой или необратимой органной недостаточности. (СТЕПЕНЬ 1С)

Утверждение 9.1.2: Нет убедительных данных о том, что бессимптомным пациентам с АИП необходимо лечение только для снижения риска экзокринной или эндокринной недостаточности поджелудочной железы. (СТЕПЕНЬ 1С)

Утверждение 9.1.3: Начальная доза глюкокортикоидов зависит от массы тела пациента; начинают с дозы 0,6–0,8 мг/кг/сут внутрь (типичная начальная доза 30–40 мг/сут эквивалента преднизолона) в течение 1 месяца, чтобы вызвать ремиссию. Ответ на первоначальную терапию следует оценивать через 2–4 недели по клиническим, биохимическим и морфологическим маркерам. Дозу глюкокортикоидов снижают постепенно, на 5 мг каждые две недели (длительность снижения дозы составляет 3–6 месяцев). (СТЕПЕНЬ 1С)

Комментарии: Показания к лечению у пациентов с наличием симптомов: обструктивная желтуха, боль в животе, панкреатические боли и поражение внепанкреатических органов ЖКТ, в том числе IgG4-АХ. По литературным данным,

у 10–25% пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями симптомы проходят самостоятельно без медикаментозного (глюкокортикоидами или иммуносупрессирующими препаратами), эндоскопического или хирургического лечения [13, 14, 204]. Выжидательная тактика, таким образом, подходит для значительной доли пациентов [205]. Данных по отдаленным функциональным исходам IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний мало, особенно у бессимптомных пациентов. О сахарном диабете сообщалось у 19–67% пациентов, об экзокринной недостаточности поджелудочной железы у 36–85%. Широкий диапазон результатов может быть обусловлен малой величиной выборки, малым временем наблюдения и отсутствием стандартизации критериев эндокринной и экзокринной недостаточности [34, 206]. Кроме того, в одном анализе выживаемости не оценивали значимых различий между пациентами с IgG4-ассоциированным заболеванием и общей популяцией. Показатели выживаемости составляли 91 и 72% через 5 и 10 лет соответственно [34]. Целью лечения является подавить воспаление, отодвинуть прогрессирование фиброза и предотвратить осложнения, поддерживая заболевание в неактивном состоянии.

Самым эффективным начальным лечением остаются глюкокортикоиды, хотя клинических исследований по эффективности поддерживающей терапии глюкокортикоидами мало [14, 16]. Глюкокортикоиды являются предпочтительной терапией первой линии при активном IgG4-ассоциированном заболевании с частотой ответа 97–100% и значительным снижением уровней IgG4 в сыворотке [14]. Лечение глюкокортикоидами следует начинать в дозе 0,6–0,8 мг/кг/сут внутрь в течение 1 месяца, чтобы вызвать ремиссию, но первоначальная доза глюкокортикоидов может быть скорректирована. Эту коррекцию следует проводить на основании массы тела в случае крайне агрессивного заболевания (используют начальные дозы >40 мг/сут) или у пожилых пациентов с очень легкими симптомами (используют дозы <20 мг/сут). У пациентов с сахарным диабетом важно оптимизировать диабетический контроль и терапию по профилактике остеопороза, прежде чем начинать терапию глюкокортикоидами, если это возможно. Имеются новые данные по частоте ремиссий при низких дозах глюкокортикоидов (например, 10–20 мг/сут эквивалента преднизолона), [14, 16], но они слишком предварительные, чтобы предлагать их здесь. Ответ на глюкокортикоиды стал частью диагностических критериев [1]. Это говорит о том, что стентирование желчных протоков не является обязательным в сочетании с глюкокортикоидами в случаях обструктивной желтухи для холангита [1]. Желтуха полностью разрешалась менее чем за 15 дней терапии глюкокортикоидами (без стентирования) с быстрой нормализацией показателей функции печени в сыворотке. Стентирование желчных протоков может

даже спровоцировать формирование камней в поджелудочной железе при IgG4-АХ и АИП [207]. Как показано Yukutake et al., отклонения в сыровоточных показателях функции печени исчезали у 80 и 100% пациентов через 15 и 21 день соответственно [208–210].

Несмотря на эффективность глюкокортикоидов, примерно у трети пациентов наблюдается рецидив заболевания на фоне снижения дозы препаратов, что требует повторной индукционной терапии [14]. Для такой повторной индукционной терапии обычно повышают дозу глюкокортикоидов, после чего длительно снижают ее. Рецидив может развиться в том же органе, что был поражен изначально, либо, что интересно, в органе, который ранее не был затронут [14, 75]. Рецидив чаще развивается у пациентов, ранее не получавших глюкокортикоиды (около 40%), чем в случаях, когда терапия глюкокортикоидами ранее проводилась (около 25%) [14]. В Азиатском регионе, особенно в Японии и Китае, по этой причине рекомендуется поддерживающая терапия на протяжении 12 месяцев. Необходимо сопоставить потенциальные побочные эффекты длительной поддерживающей терапии глюкокортикоидами с частотой рецидивов (около 5% при поддерживающей терапии в сравнении с 22% без нее) [211]. Не имеется данных, которые позволили бы рекомендовать поддерживающую терапию низкими дозами глюкокортикоидов на протяжении нескольких месяцев. Однако ряд экспертов рекомендует поддерживающую терапию глюкокортикоидами в дозах ≤ 10 мг/сут (эквивалент 2,5–10 мг/сут преднизолон) на протяжении 12 месяцев. В некоторых японских центрах продолжают терапию низкими дозами (5 мг) преднизолон на протяжении 3 лет [212] и даже дольше [213].

В9.2. Каковы показания к иммуносупрессивной терапии при IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваниях?

Утверждение 9.2: При рецидиве заболевания показано добавление иммуносупрессивных препаратов для поддержания состояния ремиссии, а также у пациентов с высоким риском рецидива, особенно при полиорганном поражении. Если изменений в активности заболевания нет или наблюдается рецидив в период 3 месяцев терапии (при снижении дозы глюкокортикоидов или после их отмены), следует добавить к терапии иммуносупрессивные препараты. (СТЕПЕНЬ 2С)

Комментарии: Применение иммуносупрессивных препаратов как дополнения к глюкокортикоидам в качестве начальной терапии IgG4-ассоциированного заболевания все еще спорно [14]. Стадия индукции ремиссии определяется как выполнение каждого из перечисленных ниже критериев через 6 месяцев лечения: (1) снижение уровня IgG4 на $\geq 50\%$ [204]; (2) доза глюкокортикоидов снижена до поддерживающей дозы < 10 мг/сут; и (3) отсутствие [14] рецидива в период снижения

дозы глюкокортикоидов на протяжении 6 месяцев. В целом IgG4-ассоциированные заболевания чувствительны к глюкокортикоидам, но как именно лучше всего добиваться ремиссии, остается неясным. Кроме того, монотерапии глюкокортикоидами может быть недостаточно для контроля IgG4-ассоциированного заболевания, а у некоторых пациентов на фоне снижения дозы глюкокортикоидов возможен рецидив. Частота рецидивов высока и составляет от 26 до более 70% [13]. В японском исследовании было показано, что длительная поддерживающая терапия глюкокортикоидами в низкой дозе (2,5–7,5 мг/сут в течение 3 лет) может снизить риск рецидива с 58 до 23% [211]. Однако риск, связанный с длительной терапией глюкокортикоидами, требует пересмотреть такую возможность. Факторы риска рецидива изучены мало. Однако прогностическими факторами рецидива могут быть высокий уровень IgG4 в сыворотке, постоянно повышенный уровень IgG4 в сыворотке после терапии глюкокортикоидами и полиорганное поражение. Кроме того, чтобы избежать отдаленных побочных эффектов терапии глюкокортикоидами, показано назначение стандартных снижающих дозы глюкокортикоидов препаратов (азатиоприн, 6-меркаптопурин, микофенолата мофетил, циклоспорин А, такролимус, метотрексат, циклофосфамид или ритуксимаб). При рецидиве используют по крайней мере три схемы терапии: (а) глюкокортикоиды в высокой дозе, затем поддерживающая терапия низкими дозами глюкокортикоидов или стероидсберегающими препаратами; (б) глюкокортикоиды в высокой дозе без поддерживающей терапии; или (с) индукционная терапия ритуксимабом с поддерживающей терапией ритуксимабом или без нее. Поскольку глюкокортикостероиды с высокой эффективностью приводят к повторной индукции ремиссии ($> 95\%$), целесообразно, если пациент это переносит, повторить курс глюкокортикоидов в высокой дозе.

В9.3. Какие иммуносупрессивные препараты (для каких пациентов) следует предложить для лечения IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний и каковы вторичные эффекты системной терапии?

Утверждение 9.3.1: У пациентов с резистентностью к высоким дозам глюкокортикоидов или их непереносимостью для поддержания ремиссии или при отсутствии ответа на иммуносупрессивную терапию показан ритуксимаб. Препарат вводят (375 мг/м² площади поверхности тела) один раз в неделю в течение 4 недель, а затем раз в 2–3 месяца или в виде двух инфузий по 1000 мг с перерывом между ними 15 дней каждые 6 месяцев. (СТЕПЕНЬ 2А)

Комментарии: Есть весомые патофизиологические обоснования для применения ритуксимаба при IgG4-ассоциированных заболеваниях, что позволяет снижать количество CD20⁺ В-клеточных предшественников болезнь-специфичного клона

плазмобластов. Уменьшение количества В-лимфоцитов под влиянием ритуксимаба с высокой эффективностью индуцирует и поддерживает ремиссию. Помимо глюкокортикоидов, ритуксимаб — единственный препарат, индуцирующий ремиссию при IgG4-ассоциированных заболеваниях. Он показал себя перспективным средством у пациентов с IgG4-ассоциированным заболеванием в проспективном открытом исследовании (30 пациентов), где частота ответа составляла 97% со статистически значимым снижением исходного IgG4-А3 ИО. Клинический ответ, как правило, развивается через 4 недели терапии [15, 214, 215].

При IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваниях ритуксимаб проявил эффективность как при схеме терапии 375 мг/м² раз в неделю в течение 4 недель, а затем поддерживающие инфузии каждые 2–3 месяца (онкогематологический протокол), так и при схеме две инфузии по 1000 мг с промежутком 15 дней между ними каждые 6 месяцев (иммунологический протокол / протокол при ревматоидном артрите) [216]. Поддерживающая терапия ритуксимабом продолжительностью до 2 лет была связана с более длительной безрецидивной выживаемостью. Следует отмечать нежелательные явления, такие как инфузионные реакции, гипогамма-глобулинемию и тяжелые инфекции. Ритуксимаб обладает рядом преимуществ, таким как стероидсберегающее действие, наличие данных по индукции ремиссии и (возможно) лучший профиль безопасности, чем у глюкокортикоидов или иммуносупрессивных препаратов.

Утверждение 9.3.2: Иммуносупрессивные препараты. Используемые иммуносупрессивные препараты включают в себя: тиопурины (азатиоприн и 6-меркаптопурин), микофенолата мофетил, метотрексат или ингибиторы кальциневрина (такролимус и циклоспорин А). (СТЕПЕНЬ 2А) [15, 217–219].

Комментарии: Лечение тиопуринами (азатиоприн и 6-меркаптоуарин). Хотя данных в поддержку преимущества одного из препаратов мало, предлагается использовать азатиоприн (2–2,5 мг/кг) [15]. Согласно недавнему метаанализу, азатиоприн назначали в 85% случаев, следующим по частоте препаратом был микофенолата мофетил (ММФ). Во многих случаях сообщалось о рецидиве на фоне низких доз азатиоприна (50 мг в сутки). Поэтому следует стремиться к дозе 2–2,5 мг/кг под пристальным клиническим и лабораторным контролем. Сообщалось, что рецидив контролируется повышением дозы, но при оценке серии случаев большинство ответов достигалось в комбинации с глюкокортикоидами, что затрудняет оценку эффективности [90]. В редких случаях азатиоприн и 6-меркаптопурин (6-МП) могут вызывать миелосупрессию, токсический гепатит или панкреатит, что требует перехода на другой иммуносупрессивный препарат. Сообщалось о целом ряде побочных

эффектов (хорошо известны по лечению пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника). Во французской проспективной когорте пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника риск лимфопролиферативного заболевания на фоне терапии тиопуринами оценивался как 5,28 (2,01–13,9), особенно у мужчин старше 65 лет, что характерно для пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями [220].

Терапия микофенолата мофетилом (ММФ). В недавнем китайском рандомизированном контролируемом исследовании показано, что поддерживающая терапия микофенолатом в дополнение к глюкокортикоидам снижала риск рецидива (21% через 12 месяцев) по сравнению с только глюкокортикоидами (40%), без возрастания частоты нежелательных явлений [221]. Терапию ММФ следует начинать с дозы 1 г/сут, которую можно увеличить до 1,5–2 г/сут, внимательно наблюдая за показателями общего анализа крови. Как и в случае азатиоприна, сообщалось о том, что у многих пациентов на фоне низких доз ММФ (1 г/сут) развивается рецидив.

Терапия метотрексатом (МТХ). В нескольких сериях случаев описана роль МТХ у пациентов с рецидивом IgG4-ассоциированного заболевания [219]. У 10 пациентов МТХ назначали внутрь или подкожно начиная с момента в среднем через 5 недель (диапазон 1–16) после начала приема внутрь глюкокортикоидов в средней суточной дозе преднизолона, равной 20,8 мг (в диапазоне 10–50). Начальная доза МТХ составляла 10 мг в неделю, затем ее увеличивали до 20 мг в неделю. Через 12 месяцев после начала терапии МТХ у шести пациентов отмечалась ремиссия, а у четырех сохранялась частичная ремиссия на средней суточной дозе преднизолона 2 мг. Во второй серии случаев три пациента получали МТХ: у одного ремиссия сохранялась через 34 месяца, у двух других на фоне терапии МТХ через 24 месяца развился рецидив [218, 219].

Другие иммуносупрессивные препараты. Ингибиторы кальциневрина (ИКН), такие как такролимус или циклоспорин А, могут использоваться как стероидсберегающие препараты у пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями, которым противопоказана или у которых неэффективна другая терапия. В имеющихся сообщениях о случаях целевой уровень такролимуса составлял 5–7 нг/мл, а циклоспорина А 80–120 нг/мл. Данных по эффективности ИКН как стероидсберегающих препаратов при IgG4-ассоциированных заболеваниях мало. Следует учитывать, что длительное применение ИКН может вызывать артериальную гипертензию или почечную недостаточность у пожилых пациентов.

Применение циклофосфамида модифицировано исходя из его применения при васкулите, системной красной волчанке и ревматоидных заболеваниях; его вводят в виде внутривенной инфузии

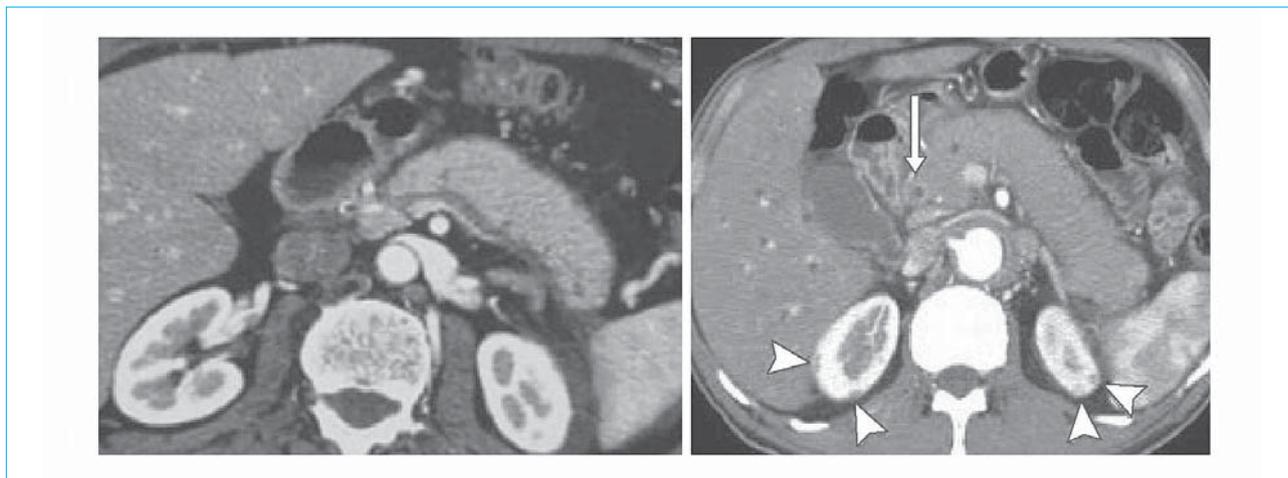


Рис. 1. КТ-изображения брюшной полости при IgG4-АЗ. «Колбасовидная» поджелудочная железа с потерей дольковой структуры (слева). Накопление контрастного вещества дистальной частью общего желчного протока (ОЖП, указано стрелкой), признак IgG4-ассоциированного холангита (IgG4-АХ). Обратите внимание на типичные изменения почек (указано стрелкой), характерные для IgG4-АЗ, подтверждающие диагноз [225]

или принимают в таблетках в дозе 50–100 мг/сут, часто при проявлениях заболевания вне поджелудочной железы и желчных путей. В китайском контролируемом исследовании получены данные, говорящие о том, что циклофосфамид в дополнение к глюкокортикоидам снижал риск рецидива заболевания (12% через 12 месяцев) по сравнению с только глюкокортикоидами (39%), что, однако, связано с возрастанием токсичности [222].

Иммуносупрессивные препараты обладают заметно более выраженной токсичностью вместе с частыми рецидивами при использовании в качестве монотерапии. Очень мало известно на эту тему, чтобы можно было предлагать монотерапию иммуносупрессирующими препаратами.

Поскольку нет рандомизированных контролируемых исследований по лечению IgG4-ассоциированных заболеваний, включающих различные препараты, наилучшее научно обоснованное лечение этого заболевания пока не разработано. Выбор определенного препарата для лечения IgG4-ассоциированного заболевания отличается в разных странах, у врачей разных специальностей и зависит от пораженных органов. Поэтому нужны многоцентровые клинические исследования, включающие большое количество пациентов, чтобы разработать протоколы оптимальной терапии при IgG4-ассоциированных заболеваниях.

Области, где остаются вопросы, перспективы

Данные рекомендации UEG разработаны с целью обеспечить рациональную основу для диагностики и лечения IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний. Мы достигли этой

цели, однако, что неизбежно для сравнительно редкого заболевания, на карте пищеварительного тракта есть еще несколько белых пятен в том, что связано с этим загадочным заболеванием. Поэтому для некоторых областей данных мало или, возможно, нет, даже если эксперты пришли к согласию относительно определенной практики. Многие делается по аналогии с другими заболеваниями, например применение при IgG4-АХ урсодезоксихолевой кислоты, как при других холангиопатиях, таких как первичный билиарный цирроз или ПСХ.

Следовательно, как и в случае со многими другими руководствами, были выявлены области будущих исследований для получения данных,

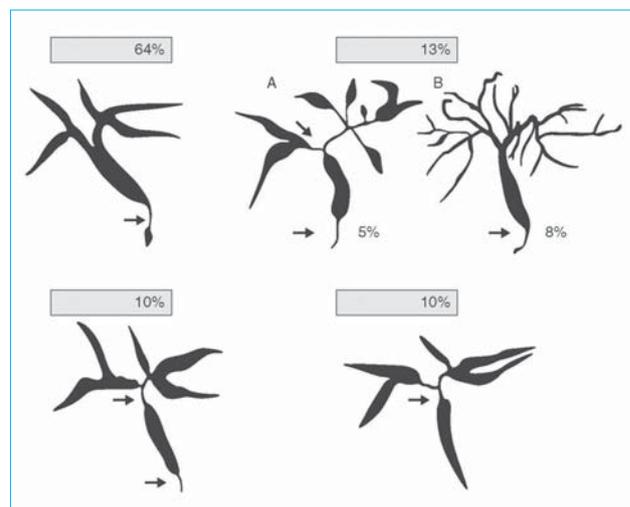


Рис. 2. Классификация IgG4-ассоциированного холангита [83] (относится к утверждению 3.2)

Таблица 1. (Утверждение 1.3): Значимость СА 19-9 для дифференциального диагноза АИП и рака поджелудочной железы

Исследование	Образец	СА 19-9 порог (ед/мл)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Прогностическая ценность положительного результата (%)	Прогностическая ценность отрицательного результата (%)
Chang et al., 2014 [21]	АИП: 188	37	84	73	68	86
	АКПЖ: 130	85	74	91	87	83
Van Heerde et al., 2014 [22]	ХП: 86					
	АИП: 33	74	73	74	—	—
	АКПЖ: 53					
	Другие заболевания: 145					
Yan et al., 2017 [23]	АИП: 25	306,75	56	96	—	—
	АКПЖ: 100					

Примечание. АИП — аутоиммунный панкреатит; АКПЖ — аденокарцинома поджелудочной железы; ХП — хронический панкреатит (неаутоиммунной этиологии).

которые будут включены в следующие версии рекомендаций. Основные вопросы таковы:

- частота злокачественных опухолей у пациентов с IgG4-ассоциированными гастроэнтерологическими заболеваниями в сравнении с подобранными по возрасту, полу и факторам риска контрольными группами, и любые факторы риска их развития должны изучаться в проспективных исследованиях;

- проспективные исследования по оценке точности методов визуализирующей диагностики (КТ, МРТ, ПЭТ-КТ), даже с помощью инновационных методов пост-обработки (радиомика, анализ текстур), в различении очагового аутоиммунного панкреатита и изолированного IgG4-АЗ и рака

поджелудочной железы и холангиокарциномы соответственно [223];

- поскольку нет рандомизированных контролируемых исследований по лечению IgG4-ассоциированных гастроэнтерологических заболеваний, наилучшее научно обоснованное лечение этого заболевания пока не разработано. Выбор определенного препарата для лечения IgG4-ассоциированного заболевания отличается в разных странах, у врачей разных специальностей и зависит от пораженных органов; поэтому нужны многоцентровые клинические исследования, включающие большое количество пациентов, чтобы разработать протоколы оптимальной терапии при IgG4-ассоциированных заболеваниях [224];

Таблица 2. (Утверждение 2.1): Диагностические микроскопические признаки аутоиммунного панкреатита типа 1 и типа 2 (взято с изменениями у Zhang et al.[226])

	АИП типа 1	АИП типа 2
Околопротоковая лимфоплазматическая инфильтрация	Есть	Есть
Воспаление долек	Есть	Фрагментарная, менее выраженная, часто с примесью нейтрофилов
Вихревидный фиброз	Выражен	Редко
Облитерирующий флебит	Да	Редкие
Лимфоидные фолликулы	Выражен	Редко
IgG4 ⁺ плазмоцитарная инфильтрация	Выражена	Незначительная или отсутствует
ГЭО	Нет	Есть
Воспаление перипанкреатической жировой ткани	Возможно	Редкие

Примечание. АИП — аутоиммунный панкреатит; ГЭО — гранулоцитарно-эпителиальные образования.

Таблица 3. (Утверждение 8.1): Распространенность злокачественных опухолей в когортах пациентов с IgG4-ассоциированными заболеваниями или в когортах пациентов с АИП

Автор	Пациенты со злокачественными опухолями и IgG4-ассоциированными заболеваниями	Контрольная группа	Выводы исследования: при IgG4-ассоциированных заболеваниях риск различных злокачественных опухолей...
Hirano et al. [180]	12/95% (13)	Японский регистр злокачественных опухолей	...не возрастает
Yamamoto et al. [181]	11/106% (10)	Японский регистр злокачественных опухолей	...возрастает
Asano et al. [182]	28/109% (26)	Японский регистр злокачественных опухолей	...возрастает
Wallace et al. [183]	20/125% (16)	Подобранные контроли, общая популяция	...возрастает
Ahn et al. [184]	12/118% (10)	Общая популяция	...возрастает
Shiokawa et al. [185]	15/108% (14)	Подобранные контроли, Японский регистр злокачественных опухолей	...возрастает
Schneider et al. [186]	5/28% (18)	Немецкий регистр злокачественных опухолей	...возрастает
Hart et al. [187]	19/116% (16)	Подобранные контроли	...не возрастает
Lee et al. [188]	0/138% (0)	Без контрольной группы	...не возрастает
Inoue et al. [126]	13/235 (0%)	Без контрольной группы	...не возрастает

• IgG4-ассоциированные гастроэнтерологические заболевания у детей встречаются очень редко, и необходимы многоцентровые исследования у детей, чтобы лучше понять течение заболевания у них и определить наилучшее лечение.

Рабочая группа и внешние эксперты-рецензенты

Все члены рабочей группы³³ указаны как соавторы. Распределение по РГ приводится в дополнении (табл. S2). Следующие коллеги выступали в качестве внешних экспертов-рецензентов в составе рабочей группы, внося значительный вклад, и поэтому также являются соавторами данных рекомендаций в соответствии с GUIDE: Marc G Besselink¹, Marco J Bruno², Laszlo Czako³, Marco del Chiaro⁴, Oleksandra Filippova⁵, Akihisa Fukuda⁶, Sebastien Gaujoux⁷, Phil A Hart⁸, Peter Hegyi⁹, Eduard Jonas¹⁰, Alisan Kahraman¹¹, Alexander Kleger¹², Olexander Kuryata⁵, Johanna Laukkarinen¹³, Markus M Lerch¹⁴, Giovanni Marchegiani¹⁵, Hanns-Ulrich Marschall¹⁶, Celso Matos¹⁷, Yair Molad¹⁸, Dilek Oguz¹⁹, Aldis Pukitis²⁰, Sohei Satoi²¹, John H Stone²², Joanne Verheij²³, Niek de Vries²⁴

¹ Отделение хирургии, Онкологический центр Амстердама, университетская клиника Амстердама, университет Амстердама, Амстердам, Нидерланды

² Отделение гастроэнтерологии и гепатологии; медицинский центр Эразма, университетский медицинский центр, Роттердам, Нидерланды

³ Первая кафедра медицины, университет Сегеда, Сегед, Венгрия

⁴ Подразделение онкологической хирургии, отделение хирургии, медицинский кампус Анштутц университета Колорадо, Денвер, США; отделение хирургии, CLINTEC — Каролинский институт, Стокгольм, Швеция; подразделение онкологической хирургии, отделение хирургии, университет Джона Хопкинса, Балтимор, США

⁵ Кафедра внутренних болезней 2 и кафедра физиологии, Днепрпетровская национальная медицинская академия, Днипро, Украина

⁶ Кафедра гастроэнтерологии и гепатологии; высшая медицинская школа университета в Киото, Япония

⁷ Отделение панкреатической и эндокринной хирургии, больница Кошен, Париж, АРНР, Франция; Парижский университет, Франция

⁸ Отделение гастроэнтерологии, гепатологии и питания, университет штата Огайо, медицинский центр Векснера, Колумбус, Огайо, США

⁹ Институт трансляционной медицины, Исследовательский центр им. Сентаготаи, медицинский факультет университета Печа, Печ, Венгрия

¹⁰ Подразделение хирургии органов ЖКТ, отделение хирургии, университет Кейптауна и больница Гроота Шуура, Кейптаун, Южная Африка

¹¹ Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, университетская клиника Эссена, Германия

¹² Медицинский центр университета Ульма, Центр внутренних болезней, кафедра внутренних болезней I, университет Ульма, Ульм, Германия

¹³ Отделение гастроэнтерологии и хирургии пищеварительной системы, клиника университета Тампере, и факультет медицины и медицинских технологий, университет Тампере, Финляндия

¹⁴ Медицинский факультет А, Медицинский университет Грейфсвальда, Грейфсвальд, Германия

¹⁵ Отделение хирургии, Институт поджелудочной железы, университет и больничный траст Вероны, Верона, Италия

¹⁶ Кафедра молекулярной и клинической медицины / Лаборатория Валленберга, Гётеборгского университета, Гётеборг, Швеция

¹⁷ Отделение рентгенологии, Центр неизвестного Шампалимо, Лиссабон, Португалия

¹⁸ Институт ревматологии, Медицинский центр Рабина, больница Бейлинсона и лаборатория изучения воспаления, Медицинский исследовательский центр Фельсенштейна, факультет медицины имени Саклера, университет Тель-Авива, Петах-Тиква, Израиль

¹⁹ Отделение гастроэнтерологии, Школа медицины при университете Кириккале, Кириккале, Турция

²⁰ Центр гастроэнтерологии гепатологии и питания, университетская клиника Паулза Страдинса, университет Латвии, Рига, Латвия

²¹ Подразделение панкреатобилиарной хирургии, отделение хирургии, Медицинский университет Канзай, Япония

²² Гарвардская медицинская школа, кафедра Эдварда А. Фокса в больнице общего профиля Массачусетса, Бостон, Массачусетс, США

²³ Отделение патологии, Онкологический центр Амстердама, университетская клиника Амстердама, университет Амстердама, Амстердам, Нидерланды

²⁴ Отделение клинической иммунологии и ревматологии, Академический медицинский центр, университет Амстердама, Амстердам, Нидерланды

Онлайн

Частично эти рекомендации доступны онлайн (<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2050640620934911>). Основные положения доступны через мобильное приложение, как для операционной системы Apple, так и для системы Android.

Отказ от ответственности

Эти клинические рекомендации (КР) разработаны, чтобы помочь врачам принимать решения о надлежащей медицинской помощи пациентам с IgG4-ассоциированными заболеваниями. В них описаны оценка и ведение многих часто встречающихся (и некоторых редких, но важных) состояний, и они разработаны для использования в практической медицине. В этом отношении данные КК предназначены только для врачей. Пациенты

или другие члены общества, использующие данные КК, должны делать это вместе профессиональными медицинскими работниками и не должны рассматривать изложенную в этих рекомендациях информацию как профессиональные медицинские советы.

Эти КК не являются справочником и поэтому осознанно содержат (если вообще содержат) мало объяснений или общих сведений об упоминаемых состояниях и их лечении. Они, однако, разработаны так, чтобы быстро познакомить читателя с клинической проблемой и обеспечить практическими советами по ее оценке и лечению.

Эти КК разработаны междисциплинарной группой практических врачей на основе консенсуса и опираются на имеющуюся информацию.

Содержащиеся здесь рекомендации не являются единственным возможным порядком действий или стандартом терапии. Они не отменяют необходимости использовать клинический опыт в каждом отдельном случае, а также вариаций в зависимости от региона и типа медицинского учреждения.

Включение ссылок на сторонние сайты не является поддержкой этих сайтов, а также приведенной на них информации и предлагаемых услуг.

Авторы данных КК приложили значительные усилия к тому, чтобы убедиться, что информация, на которую они опираются, является точной и современной. Пользователям этих КК настоятельно рекомендуется убедиться, что содержащаяся здесь информация, особенно дозы препаратов, верна, используя независимые источники. Авторы не несут ответственности за любые неточности, информацию, которая расценивается как неверная, или за успех или неудачу любой схемы лечения, изложенной в данных КК.

Благодарность

Мы благодарим Шведское общество гастроэнтерологии (SGF) и Голландское общество гастроэнтерологии за их готовность служить в качестве национальных обществ UEG, поддерживающих эти рекомендации. Кроме того, мы благодарны за поддержку Европейскому панкреатическому клубу и Общеευропейскому обществу по гастроэнтерологии за то, что они обеспечили место и время для личных встреч членов рабочих групп при разработке этих рекомендаций.

Конфликт интересов

Автор(ы) заявил(и) о следующих потенциальных конфликтах интересов в отношении исследования, авторства и/или публикации этой статьи. AL сообщает о гонорарах за выступления от компаний Bracco, GE Healthcare, Merck, Bayer и Bristol-Myers-Squibb; DGD получал стипендию от компании Gilead Sciences; DA получал поддержку исследований от компаний Intercept Pharma и Vesta и гонорары за выступления от компаний Intercept

Pharma и Aboca; ELC сообщает о гонорарах за консультации от компании Xencor pharmaceuticals; MPV сообщает о гонорарах от компании Guerbet; JML сообщает о поддержке исследований от компании Mylan и гонорарах за лекции от компаний Abbott и Mylan; MV сообщает о поддержке исследований от компании Mylan и о гонорарах за лекции от компаний Abbott и Mylan, NS сообщает о гонорарах и оплате консультаций от компаний Vaxalta, Shire, LFB, CSL Behring и Novartis; UB сообщает о поддержке исследований от компаний Falk и Intercept, о гонорарах и оплате консультаций от компании Intercept и о гонорарах за лекции от компаний Abbvie, Falk Foundation и Intercept. Остальные авторы не заявляли о конфликтах интересов в отношении работы, представленной к публикации.

Финансирование

Мы с благодарностью отмечаем поддержку Комитета национальных обществ Европейского общества по гастроэнтерологии

Список литературы

1. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, 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
2. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(1):77–87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216561
3. Boonstra K, Culver EL, de Buy Wenniger LM, van Heerde MJ, van Erpecum KJ, Poen AC, et al. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2014;59(5):1954–63. DOI: 10.1002/hep.26977
4. Hubers LM, Beuers U. IgG4-related disease of the biliary tract and pancreas: clinical and experimental advances. *Current opinion in gastroenterology*. 2017;33(4):310–4. DOI: 10.1097/mog.0000000000000362
5. Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, Katzmam JA, Smyrk T, Donlinger J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(9):2070–5. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00772.x
6. Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM, Ghazale A, Kaiya J, Moser CD, et al. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2011;54(3):940–8. DOI: 10.1002/hep.24487
7. Kamisawa T, Takuma K, Tabata T, Inaba Y, Egawa N, Tsuruta K, et al. Serum IgG4-negative autoimmune pancreatitis. *Journal of gastroenterology*. 2011;46(1):108–16. DOI: 10.1007/s00535-010-0317-2
8. Culver EL, Sadler R, Simpson D, Cargill T, Makuch M, Bateman AC, et al. Elevated Serum IgG4 Levels in Diagnosis, Treatment Response, Organ Involvement, and Relapse in a Prospective IgG4-Related Disease UK Cohort. *The American journal of gastroenterology*. 2016;111(5):733–43. DOI: 10.1038/ajg.2016.40
9. Doorenspleet ME, Hubers LM, Culver EL, Maillette de Buy Wenniger LJ, Klarenbeek PL, Chapman RW, et al. Immunoglobulin G4(+) B-cell receptor clones distinguish immunoglobulin G 4-related disease from primary sclerosing cholangitis and biliary/pancreatic malignancies. *Hepatology*. 2016;64(2):501–7. DOI: 10.1002/hep.28568

(UEG) в разработке этих рекомендаций, независимо от других источников. Другого финансирования не было.

Номера по базе данных ORCID:

J-Matthias Löhr <https://orcid.org/0000-0002-7647-198X>

Jens Brøndum Frøkjær <https://orcid.org/0000-0001-8722-0070>

Enrique de-Madaria <https://orcid.org/0000-0002-2412-9541>

Luca Frulloni <https://orcid.org/0000-0001-7417-2655>

Andrea Laghi <https://orcid.org/0000-0002-3091-7819>

Fredrik Lindgren <https://orcid.org/0000-0001-7984-7754>

Eric FH van Bommel <https://orcid.org/0000-0002-9803-1715>

Дополнительный материал

Дополнительный материал к этой статье доступен онлайн.

10. Maillette de Buy Wenniger LJ, Doorenspleet ME, Klarenbeek PL, Verheij J, Baas F, Elferink RP, et al. Immunoglobulin G4+ clones identified by next-generation sequencing dominate the B cell receptor repertoire in immunoglobulin G4 associated cholangitis. *Hepatology*. 2013;57(6):2390–8. DOI: 10.1002/hep.26232
11. Tabibian JH, Lindor KD. Distinguishing immunoglobulin G4-related disease from its pancreatobiliary mimics: Are we there now? *Hepatology*. 2016;64(2):340–3. DOI: 10.1002/hep.28624
12. Wallace ZS, Mattoo H, Carruthers M, Mahajan VS, Della Torre E, Lee H, et al. Plasmablasts as a biomarker for IgG4-related disease, independent of serum IgG4 concentrations. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):190–5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205233
13. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czako L, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut*. 2013;62(12):1771–6. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303617
14. Hirano K, Tada M, Isayama H, Yagioka H, Sasaki T, Kogure H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut*. 2007;56(12):1719–24. DOI: 10.1136/gut.2006.115246
15. Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, Clain JE, Gleeson FC, Klebig RR, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: the Mayo Clinic experience. *Gut*. 2013;62(11):1607–15. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302886
16. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009;58(11):1504–7. DOI: 10.1136/gut.2008.172908
17. Muraki T, Hamano H, Ochi Y, Komatsu K, Komiya Y, Arakura N, et al. Autoimmune pancreatitis and complement activation system. *Pancreas*. 2006;32(1):16–21. DOI: 10.1097/01.mpa.0000188308.75043.e4
18. Hirth M, Vujanovic M, Münch M, Weiss C, Löhr M, Ebert MP, et al. Monitoring and predicting disease activity in autoimmune pancreatitis with the M-ANNHEIM-AiP-Activity-Score. *Pancreatology*. 2018;18(1):29–38. DOI: 10.1016/j.pan.2017.10.005

19. Globocan. 2018. Available from: <https://www.iccp-portal.org/news/globocan-2018>
20. Scara S, Bottoni P, Scatena R. CA 19-9: Biochemical and Clinical Aspects. *Advances in experimental medicine and biology*. 2015;867:247–60. DOI: 10.1007/978-94-017-7215-0_15
21. Chang MC, Liang PC, Jan S, Yang CY, Tien YW, Wei SC, et al. Increase diagnostic accuracy in differentiating focal type autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer with combined serum IgG4 and CA19-9 levels. *Pancreatology*. 2014;14(5):366–72. DOI: 10.1016/j.pan.2014.07.010
22. van Heerde MJ, Buijs J, Hansen BE, de Waart M, van Eijck CH, Kazemier G, et al. Serum level of Ca 19-9 increases ability of IgG4 test to distinguish patients with autoimmune pancreatitis from those with pancreatic carcinoma. *Digestive diseases and sciences*. 2014;59(6):1322–9. DOI: 10.1007/s10620-013-3004-3
23. Yan T, Ke Y, Chen Y, Xu C, Yu C, Li Y. Serological characteristics of autoimmune pancreatitis and its differential diagnosis from pancreatic cancer by using a combination of carbohydrate antigen 19-9, globulin, eosinophils and hemoglobin. *PloS one*. 2017;12(4):e0174735. DOI: 10.1371/journal.pone.0174735
24. Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2012;25(9):1181–92. DOI: 10.1038/modpathol.2012.72
25. Sah RP, Pannala R, Zhang L, Graham RP, Sugumar A, Chari ST. Eosinophilia and allergic disorders in autoimmune pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(11):2485–91. DOI: 10.1038/ajg.2010.236
26. Culver EL, Sadler R, Bateman AC, Makuch M, Cargill T, Ferry B, et al. Increases in IgE, Eosinophils, and Mast Cells Can be Used in Diagnosis and to Predict Relapse of IgG4-Related Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2017;15(9):1444–52.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.02.007
27. Zen Y. The Pathology of IgG4-Related Disease in the Bile Duct and Pancreas. *Semin Liver Dis*. 2016;36(3):242–56. DOI: 10.1055/s-0036-1584319
28. 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
29. Detlefsen S, Mohr Drewes A, Vyberg M, Klöppel G. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by core needle biopsy: application of six microscopic criteria. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2009;454(5):531–9. DOI: 10.1007/s00428-009-0747-5
30. Bateman AC, Culver EL. IgG4-related disease-experience of 100 consecutive cases from a specialist centre. *Histopathology*. 2017;70(5):798–813. DOI: 10.1111/his.13136
31. Detlefsen S, Mortensen MB, Pless TK, Criebe AS, de Muckadell OB. Laparoscopic and Percutaneous Core Needle Biopsy Plays a Central Role for the Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis in a Single-Center Study From Denmark. *Pancreas*. 2015;44(6):845–58. DOI: 10.1097/mpa.0000000000000312
32. Arora K, Rivera M, Ting DT, Deshpande V. The histological diagnosis of IgG4-related disease on small biopsies: challenges and pitfalls. *Histopathology*. 2019;74(5):688–98. DOI: 10.1111/his.13787
33. Detlefsen S, Löhr JM, Drewes AM, Frøkjær JB, Klöppel G. Current concepts in the diagnosis and treatment of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*. 2011;5(2):136–49. DOI: 10.2174/187221311795399228
34. Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010;139(1):140–8; quiz e12–3. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.054
35. Negrelli R, Boninsegna E, Avesani G, Zamboni GA, Brozzi L, Frulloni L, et al. Type 1 and Type 2 Autoimmune Pancreatitis: Distinctive Clinical and Pathological Features, But Are There Any Differences at Magnetic Resonance? Experience From a Referral Center. *Pancreas*. 2018;47(9):1115–22. DOI: 10.1097/mpa.0000000000001142
36. Deshpande V, Gupta R, Sainani N, Sahani DV, Virk R, Ferrone C, et al. Subclassification of autoimmune pancreatitis: a histologic classification with clinical significance. *The American journal of surgical pathology*. 2011;35(1):26–35. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182027717
37. Negrelli R, Manfredi R, Pedrinolla B, Boninsegna E, Ventriglia A, Mehrabi S, et al. Pancreatic duct abnormalities in focal autoimmune pancreatitis: MR/MRCP imaging findings. *European radiology*. 2015;25(2):359–67. DOI: 10.1007/s00330-014-3371-y
38. Manfredi R, Frulloni L, Mantovani W, Bonatti M, Graziani R, Pozzi Mucelli R. Autoimmune pancreatitis: pancreatic and extrapancreatic MR imaging-MR cholangiopancreatography findings at diagnosis, after steroid therapy, and at recurrence. *Radiology*. 2011;260(2):428–36. DOI: 10.1148/radiol.11101729
39. Zhao Z, Wang Y, Guan Z, Jin J, Huang F, Zhu J. Utility of FDG-PET/CT in the diagnosis of IgG4-related diseases. *Clinical and experimental rheumatology*. 2016;34(1):119–25.
40. Kim HJ, Kim YK, Jeong WK, Lee WJ, Choi D. Pancreatic duct «Icicle sign» on MRI for distinguishing autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma in the proximal pancreas. *European radiology*. 2015;25(6):1551–60. DOI: 10.1007/s00330-014-3548-4
41. Furuhashi N, Suzuki K, Sakurai Y, Ikeda M, Kawai Y, Naganawa S. Differentiation of focal-type autoimmune pancreatitis from pancreatic carcinoma: assessment by multiphase contrast-enhanced CT. *European radiology*. 2015;25(5):1366–74. DOI: 10.1007/s00330-014-3512-3
42. Sugumar A, Levy MJ, Kamisawa T, Webster GJ, Kim MH, Enders F, et al. Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: an international multicentre study. *Gut*. 2011;60(5):666–70. DOI: 10.1136/gut.2010.207951
43. Kamisawa T, Ohara H, Kim MH, Kanno A, Okazaki K, Fujita N. Role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*. 2014;26(5):627–35. DOI: 10.1111/den.12289
44. Kanno A, Masamune A, Fujishima F, Iwashita T, Kodama Y, Katanuma A, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-guided FNA using a 22-gauge needle: a prospective multicenter study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2016;84(5):797–804.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2016.03.1511
45. Moon SH, Kim MH. The role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2012;76(3):645–56. DOI: 10.1016/j.gie.2012.04.458
46. Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Endoscopic approaches for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Digestive endoscopy : official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*. 2015;27(2):250–8. DOI: 10.1111/den.12343
47. Xiang P, Zhang X, Wang C, Lang Y, Xu L, Huang L, et al. Pancreatic tumor in type 1 autoimmune pancreatitis: a diagnostic challenge. *BMC cancer*. 2019;19(1):814. DOI: 10.1186/s12885-019-6027-0
48. Asbun HJ, Conlon K, Fernandez-Cruz L, Friess H, Shrikhande SV, Adham M, et al. When to perform a pancreatoduodenectomy in the absence of positive histology? A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery. *Surgery*. 2014;155(5):887–92. DOI: 10.1016/j.surg.2013.12.032
49. van Heerde MJ, Biermann K, Zondervan PE, Kazemier G, van Eijck CH, Pek C, et al. Prevalence of autoimmune

- pancreatitis and other benign disorders in pancreatoduodenectomy for presumed malignancy of the pancreatic head. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57(9):2458–65. DOI: 10.1007/s10620-012-2191-7
50. *Detlefsen S, Zamboni G, Frulloni L, Feyerabend B, Braun F, Gerke O, et al.* Clinical features and relapse rates after surgery in type 1 autoimmune pancreatitis differ from type 2: a study of 114 surgically treated European patients. *Pancreatology*. 2012;12(3):276–83. DOI: 10.1016/j.pan.2012.03.055
 51. *Clark CJ, Morales-Oyarvide V, Zaydfudim V, Stauffer J, Deshpande V, Smyrk TC, et al.* Short-term and long-term outcomes for patients with autoimmune pancreatitis after pancreatectomy: a multi-institutional study. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2013;17(5):899–906. DOI: 10.1007/s11605-013-2145-1
 52. *Miura F, Sano K, Amano H, Toyota N, Wada K, Kawawaki S, et al.* Long-term surgical outcomes of patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *World journal of surgery*. 2013;37(1):162–8. DOI: 10.1007/s00268-012-1803-x
 53. *Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA, Suriawinata A, Klimstra D, Brennan MF, et al.* Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2003;7(1):129–37; discussion 37–9. DOI: 10.1016/s1091-255x(02)00148-8
 54. *Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al.* United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European gastroenterology journal*. 2017;5(2):153–99. DOI: 10.1177/2050640616684695
 55. *Klöppel G, Lüttges J, Löhr M, Zamboni G, Longnecker D.* Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features. *Pancreas*. 2003;27(1):14–9. DOI: 10.1097/00006676-200307000-00002
 56. *Tacelli M, Celsa C, Magro B, Barresi L, Guastella S, Capurso G, et al.* Risk Factors for Rate of Relapse and Effects of Steroid Maintenance Therapy in Patients With Autoimmune Pancreatitis: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2019;17(6):1061–72.e8. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.09.051
 57. *Frulloni L, Scattolini C, Falconi M, Zamboni G, Capelli P, Manfredi R, et al.* Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients. *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(9):2288–94. DOI: 10.1038/ajg.2009.327
 58. *van Buuren HR, Vleggaar FP, Willemien Erkelens G, Zondervan PE, Lesterhuis W, Van Eijck CH, et al.* Autoimmune pancreatocolangitis: a series of ten patients. *Scandinavian journal of gastroenterology Supplement*. 2006(243):70–8. DOI: 10.1080/00365520600664326
 59. *Church NI, Pereira SP, Deheragoda MG, Sandanayake N, Amin Z, Lees WR, et al.* Autoimmune pancreatitis: clinical and radiological features and objective response to steroid therapy in a UK series. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(11):2417–25. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01531.x
 60. *Czakó L, Gyökeres T, Topa L, Sahin P, Takács T, Vincze A, et al.* Autoimmune pancreatitis in Hungary: a multicenter nationwide study. *Pancreatology*. 2011;11(2):261–7. DOI: 10.1159/000327092
 61. *Vujasinovic M, Valente R, Maier P, von Beckerath V, Haas SL, Arnelo U, et al.* Diagnosis, treatment and long-term outcome of autoimmune pancreatitis in Sweden. *Pancreatology*. 2018;18(8):900–4. DOI: 10.1016/j.pan.2018.09.003
 62. *López-Serrano A, Crespo J, Pascual I, Salord S, Bolado F, Del-Pozo-García AJ, et al.* Diagnosis, treatment and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis in Spain based on the International Consensus Diagnostic Criteria: A multi-centre study. *Pancreatology*. 2016;16(3):382–90. DOI: 10.1016/j.pan.2016.02.006
 63. *Vujasinovic M, Hedström A, Maisonneuve P, Valente R, von Horn H, Löhr JM, et al.* Zinc deficiency in patients with chronic pancreatitis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2019;25(5):600–7. DOI: 10.3748/wjg.v25.i5.600
 64. *Lindkvist B, Dominguez-Muñoz JE, Luaces-Regueira M, Castiñeiras-Alvariño M, Nieto-García L, Iglesias-García J.* Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2012;12(4):305–10. DOI: 10.1016/j.pan.2012.04.006
 65. *Martínez-Moneo E, Stigliano S, Hedström A, Kaczka A, Malvik M, Waldthaler A, et al.* Deficiency of fat-soluble vitamins in chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2016;16(6):988–94. DOI: 10.1016/j.pan.2016.09.008
 66. *Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, Feehan S, Ridgeway PF, Conlon KC.* The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2014;29(3):348–54. DOI: 10.1177/0884533614528361
 67. *Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJ, Conlon KC.* High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2014;12(2):219–28. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.06.016
 68. *Dujšikova H, Dite P, Tomandl J, Sevcikova A, Precechtelova M.* Occurrence of metabolic osteopathy in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2008;8(6):583–6. DOI: 10.1159/000159845
 69. *Ito T, Kawa S, Matsumoto A, Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, et al.* Risk Factors for Pancreatic Stone Formation in Type 1 Autoimmune Pancreatitis: A Long-term Japanese Multicenter Analysis of 624 Patients. *Pancreas*. 2019;48(1):49–54. DOI: 10.1097/mpa.0000000000001210
 70. *Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, et al.* Type 1 autoimmune pancreatitis can transform into chronic pancreatitis: a long-term follow-up study of 73 Japanese patients. *International journal of rheumatology*. 2013;2013:272595. DOI: 10.1155/2013/272595
 71. *Björnsson E, Chari ST, Smyrk TC, Lindor K.* Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology*. 2007;45(6):1547–54. DOI: 10.1002/hep.21685
 72. *EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis.* *Journal of hepatology*. 2015;63(4):971–1004. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.06.030
 73. *Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al.* Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology*. 2008;134(3):706–15. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.12.009
 74. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases.* *Journal of hepatology*. 2009;51(2):237–67. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009
 75. *Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, et al.* Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(10):3061–7. DOI: 10.1002/art.34593
 76. *Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, et al.* Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *Journal of hepatobiliary-pancreatic sciences*. 2019;26(1):9–42. DOI: 10.1002/jhbp.596
 77. *Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K, et al.* Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2015;39(5):e57–9. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.08.001

78. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, et al. Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2017;15(6):920–6.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.12.038
79. de Vries E, Tielbeke F, Hubers L, Helder J, Mostafavi N, Verheij J, et al. IgG4/IgG RNA ratio does not accurately discriminate IgG4-related disease from pancreaticobiliary cancer. *JHEP Rep*. 2020;2(4):100116. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100116
80. Nakazawa T, Ikeda Y, Kawaguchi Y, Kitagawa H, Takada H, Takeda Y, et al. Isolated intrapancreatic IgG4-related sclerosing cholangitis. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2015;21(4):1334–43. DOI: 10.3748/wjg.v21.i4.1334
81. Matsubayashi H, Uesaka K, Sugiura T, Ohgi K, Sasaki K, Ono H. IgG4-related sclerosing cholangitis without obvious pancreatic lesion: difficulty in differential diagnosis. *Journal of digestive diseases*. 2014;15(7):394–403. DOI: 10.1111/1751-2980.12149
82. Vujasinovic M, Maier P, Maetzel H, Valente R, Pozzi-Mucelli R, Moro CF, et al. Immunoglobulin G subtypes-1 and 2 differentiate immunoglobulin G4-associated sclerosing cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *United European gastroenterology journal*. 2020;8(5):584–93. DOI: 10.1177/2050640620916027
83. Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, et al. Diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis based on cholangiographic classification. *Journal of gastroenterology*. 2012;47(1):79–87. DOI: 10.1007/s00535-011-0465-z
84. Huggett MT, Culver EL, Kumar M, Hurst JM, Rodriguez-Justo M, Chapman MH, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109(10):1675–83. DOI: 10.1038/ajg.2014.223
85. Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Johnson GJ, Dhar DK, Amin Z, et al. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(10):1089–96. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.03.021
86. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2014;21(1):43–50. DOI: 10.1002/jhbp.50
87. Xiao J, Xu P, Li B, Hong T, Liu W, He X, et al. Analysis of clinical characteristics and treatment of immunoglobulin G4-associated cholangitis: A retrospective cohort study of 39 IAC patients. *Medicine*. 2018;97(8):e9767. DOI: 10.1097/md.00000000000009767
88. Liu W, Chen W, He X, Qu Q, Hong T, Li B. Poor response of initial steroid therapy for IgG4-related sclerosing cholangitis with multiple organs affected. *Medicine*. 2017;96(12):e6400. DOI: 10.1097/md.00000000000006400
89. Buijs J, van Heerde MJ, Rauws EA, de Buy Wenniger LJ, Hansen BE, Biermann K, et al. Comparable efficacy of low- versus high-dose induction corticosteroid treatment in autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2014;43(2):261–7. DOI: 10.1097/mpa.0000000000000044
90. Brito-Zerón P, Kostov B, Bosch X, Acar-Denizli N, Ramos-Casals M, Stone JH. Therapeutic approach to IgG4-related disease: A systematic review. *Medicine*. 2016;95(26):e4002. DOI: 10.1097/md.0000000000004002
91. Umemura T, Zen Y, Hamano H, Kawa S, Nakanuma Y, Kiyosawa K. Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology*. 2007;46(2):463–71. DOI: 10.1002/hep.21700
92. Umemura T, Zen Y, Hamano H, Joshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, et al. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *Journal of gastroenterology*. 2011;46 Suppl 1:48–55. DOI: 10.1007/s00535-010-0323-4
93. Chung H, Watanabe T, Kudo M, Maenishi O, Wakatsuki Y, Chiba T. Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2010;30(2):222–31. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02092.x
94. Canivet CM, Anty R, Patouraux S, Saint-Paul MC, Lebeaupin C, Gual P, et al. Immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis may be found in Western countries. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2016;48(3):302–8. DOI: 10.1016/j.dld.2015.10.005
95. Castillo-Rama M, Sebahg M, Sasatomi E, Randhawa P, Isse K, Salgarkar AD, et al. «Plasma cell hepatitis» in liver allografts: identification and characterization of an IgG4-rich cohort. *Am J Transplant*. 2013;13(11):2966–77. DOI: 10.1111/ajt.12413
96. Ahn KS, Kang KJ, Kim YH, Lim TJ, Jung HR, Kang YN, et al. Inflammatory pseudotumors mimicking intrahepatic cholangiocarcinoma of the liver; IgG4-positivity and its clinical significance. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2012;19(4):405–12. DOI: 10.1007/s00534-011-0436-z
97. Sheng RF, Zhai CW, Ji Y, Chen CZ, Yang L, Zeng MS. Role of MR in the differentiation of IgG4-related from non-IgG4-related hepatic inflammatory pseudotumor. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017;16(6):631–7. DOI: 10.1016/s1499-3872(17)60062-6
98. Yamamoto H, Yamaguchi H, Aishima S, Oda Y, Kohashi K, Oshiro Y, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor versus IgG4-related sclerosing disease and inflammatory pseudotumor: a comparative clinicopathologic study. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(9):1330–40. DOI: 10.1097/pas.0b013e3181a5a207
99. Zen Y, Harada K, Sasaki M, Sato Y, Tsuneyama K, Haratake J, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *The American journal of surgical pathology*. 2004;28(9):1193–203. DOI: 10.1097/01.pas.0000136449.37936.6c
100. Ko Y, Woo JY, Kim JW, Hong HS, Yang I, Lee Y, et al. An immunoglobulin G4-related sclerosing disease of the small bowel: CT and small bowel series findings. *Korean journal of radiology : official journal of the Korean Radiological Society*. 2013;14(5):776–80. DOI: 10.3348/kjr.2013.14.5.776
101. Ciccone F, Ciccone A, Di Ruscio M, Vernia F, Cipoloni G, Coletti G, et al. IgG4-Related Disease Mimicking Crohn's Disease: A Case Report and Review of Literature. *Digestive diseases and sciences*. 2018;63(4):1072–86. DOI: 10.1007/s10620-018-4950-6
102. Bilal M, Gulati A, Clarke K. Immunoglobulin G4 (IgG4)-associated pouchitis – Part of IgG4 related disease? A case series and review of the literature. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2016;48(7):817–9. DOI: 10.1016/j.dld.2016.03.010
103. Obiorah I, Hussain A, Palese C, Azumi N, Benjamin S, Ozdemirli M. IgG4-related disease involving the esophagus: a clinicopathological study. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE*. 2017;30(12):1–7. DOI: 10.1093/dote/dox091
104. Notohara K, Kamisawa T, Uchida K, Zen Y, Kawano M, Kasashima S, et al. Gastrointestinal manifestation of immunoglobulin G4-related disease: clarification through a multicenter survey. *Journal of gastroenterology*. 2018;53(7):845–53. DOI: 10.1007/s00535-017-1420-4

105. Topal F, Sarıtaş Yüksel E, Ekinci N, Pekdiker M, Cakalağaoğlu F, Alper E, et al. The prevalence of IgG4-positive plasma cell infiltrates in inflammatory bowel disease patients without autoimmune pancreatitis. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*. 2014;25(5):558–62. DOI: 10.5152/tjg.2014.5714
106. Notohara K, Nishimori I, Mizuno N, Okazaki K, Ito T, Kawa S, et al. Clinicopathological Features of Type 2 Autoimmune Pancreatitis in Japan: Results of a Multicenter Survey. *Pancreas*. 2015;44(7):1072–7. DOI: 10.1097/mpa.0000000000000438
107. Choi SB, Lim CH, Cha MG, Kang WK. IgG4-related disease of the rectum. *Ann Surg Treat Res*. 2016;90(5):292–5. DOI: 10.4174/astr.2016.90.5.292
108. Fujita K, Naganuma M, Saito E, Suzuki S, Araki A, Negi M, et al. Histologically confirmed IgG4-related small intestinal lesions diagnosed via double balloon enteroscopy. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57(12):3303–6. DOI: 10.1007/s10620-012-2267-4
109. Harada A, Torisu T, Sakuma T, Esaki M. A case of duodenal bulb involvement of Immunoglobulin G4 related disease complicated by ulcerative colitis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2018;50(5):515. DOI: 10.1016/j.dld.2017.12.003
110. Watanabe A, Goto T, Kamo H, Komine R, Kuroki N, Sugase T, et al. Resection of lesions in the ileum of patients with IgG4-related disease may ameliorate disease progression without steroid administration. *Surgical case reports*. 2018;4(1):148. DOI: 10.1186/s40792-018-0546-9
111. Abe A, Manabe T, Takizawa N, Ueki T, Yamada D, Nagayoshi K, et al. IgG4-related sclerosing mesenteritis causing bowel obstruction: a case report. *Surgical case reports*. 2016;2(1):120. DOI: 10.1186/s40792-016-0248-0
112. Comtesse S, Friemel J, Fankhauser R, Weber A. Enterocolic lymphocytic phlebitis of the cecal pole and appendix vermiformis with increase of IgG4-positive plasma cells. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2014;464(1):113–6. DOI: 10.1007/s00428-013-1507-0
113. Kim HS, Kang WK, Chung DJ. Appendiceal Immunoglobulin G4-Related Disease Mimicking Appendiceal Tumor or Appendicitis: A Case Report. *Korean journal of radiology : official journal of the Korean Radiological Society*. 2016;17(1):56–8. DOI: 10.3348/kjr.2016.17.1.56
114. Hiyoshi Y, Oki E, Zaito Y, Ando K, Ito S, Saeki H, et al. IgG4-related disease of the ileocecal region mimicking malignancy: A case report. *International journal of surgery case reports*. 2014;5(10):669–72. DOI: 10.1016/j.ijscr.2014.08.003
115. Fujita T, Ando T, Sakakibara M, Hosoda W, Goto H. Refractory gastric ulcer with abundant IgG4-positive plasma cell infiltration: a case report. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2010;16(17):2183–6. DOI: 10.3748/wjg.v16.i17.2183
116. Wong DD, Pillai SR, Kumarasinghe MP, McGettigan B, Thin LW, Segarajasingam DS, et al. IgG4-related sclerosing disease of the small bowel presenting as necrotizing mesenteric arteritis and a solitary jejunal ulcer. *The American journal of surgical pathology*. 2012;36(6):929–34. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182495c96
117. Hasosah MY, Satti MB, Yousef YA, Alzahrani DM, Almutairi SA, Alshahfi AF, et al. IgG4-related sclerosing mesenteritis in a 7-year-old Saudi girl. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association*. 2014;20(6):385–8. DOI: 10.4103/1319-3767.145333
118. Coulier B, Montfort L, Beniuga G, Pierard F, Gielen I. Small bowel obstruction caused by peritoneal immunoglobulin g4-related disease mimicking carcinomatosis: case report. *Korean journal of radiology : official journal of the Korean Radiological Society*. 2014;15(1):66–71. DOI: 10.3348/kjr.2014.15.1.66
119. Skorus U, Kenig J, Mastalerz K. IgG4-related disease manifesting as an isolated gastric lesion- a literature review. *Polski przegląd chirurgiczny*. 2018;90(4):41–5. DOI: 10.5604/01.3001.0012.0976
120. Lin W, Lu S, Chen H, Wu Q, Fei Y, Li M, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. *Rheumatology*. 2015;54(11):1982–90. DOI: 10.1093/rheumatology/kev203
121. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, 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
122. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(3):406–12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214603
123. Ebbo M, Grados A, Bernit E, Vély F, Boucraut J, Harlé JR, et al. Pathologies Associated with Serum IgG4 Elevation. *International journal of rheumatology*. 2012;2012:602809. DOI: 10.1155/2012/602809
124. Campochiaro C, Ramirez GA, Bozzolo EP, Lanzillotta M, Berti A, Baldissera E, et al. IgG4-related disease in Italy: clinical features and outcomes of a large cohort of patients. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2016;45(2):135–45. DOI: 10.3109/03009742.2015.1055796
125. Martinez-Pimienta G, Noriega-Álvarez E, Simó-Perdigó M. Study of systemic disease IgG4. Usefulness of 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose -positron emission tomography/computed tomography for staging, selection of biopsy site, evaluation of treatment response and follow-up. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(3):222–5. DOI: 10.5152/eurjrheum.2017.16118
126. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine*. 2015;94(15):e680. DOI: 10.1097/md.0000000000000680
127. Sekiguchi H, Horie R, Kanai M, Suzuki R, Yi ES, Ryu JH. IgG4-Related Disease: Retrospective Analysis of One Hundred Sixty-Six Patients. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(9):2290–9. DOI: 10.1002/art.39686
128. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Fujisawa Y, et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):262. DOI: 10.1186/s13075-017-1467-x
129. van Bommel EFH, Jansen I, Hendriksz TR, Aarnoudse A. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine*. 2009;88(4):193–201. DOI: 10.1097/MD.0b013e3181af4c20
130. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, Sève P, Hamidou M, Andres E, et al. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. *Medicine*. 2012;91(1):49–56. DOI: 10.1097/MD.0b013e3182433d77
131. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. 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
132. Berti A, Della-Torre E, Gallivanone F, Canevari C, Milani R, Lanzillotta M, et al. Quantitative measurement of 18F-FDG PET/CT uptake reflects the expansion of circulating plasmablasts in IgG4-related disease. *Rheumatology*. 2017;56(12):2084–92. DOI: 10.1093/rheumatology/kex234
133. Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, Sekigami Y, Carruthers M, Wallace ZS, et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134(3):679–87. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.03.034
134. Grados A, Ebbo M, Piperoglou C, Groh M, Regent A, Samson M, et al. T Cell Polarization toward T(H)2/

- T(FH)2 and T(H)17/T(FH)17 in Patients with IgG4-Related Disease. *Frontiers in immunology*. 2017;8:235. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00235
135. *Akiyama M, Suzuki K, Yamaoka K, Yasuoka H, Takeshita M, Kaneko Y, et al.* Number of Circulating Follicular Helper 2 T Cells Correlates With IgG4 and Interleukin-4 Levels and Plasmablast Numbers in IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(9):2476–81. DOI: 10.1002/art.39209
 136. *Takahashi H, Yamashita H, Morooka M, Kubota K, Takahashi Y, Kaneko H, et al.* The utility of FDG-PET/CT and other imaging techniques in the evaluation of IgG4-related disease. *Joint Bone Spine*. 2014;81(4):331–6. DOI: 10.1016/j.jbspin.2014.01.010
 137. *Zhang J, Chen H, Ma Y, Xiao Y, Niu N, Lin W, et al.* Characterizing IgG4-related disease with ¹⁸F-FDG PET/CT: a prospective cohort study. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014;41(8):1624–34. DOI: 10.1007/s00259-014-2729-3
 138. *Ebbo M, Grados A, Guedj E, Gobert D, Colavolpe C, Zaidan M, et al.* Usefulness of 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography for staging and evaluation of treatment response in IgG4-related disease: a retrospective multicenter study. *Arthritis care & research*. 2014;66(1):86–96. DOI: 10.1002/acr.22058
 139. *Matsubayashi H, Furukawa H, Maeda A, Matsunaga K, Kanemoto H, Uesaka K, et al.* Usefulness of positron emission tomography in the evaluation of distribution and activity of systemic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreatol*. 2009;9(5):694–9. DOI: 10.1159/000199439
 140. *Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, et al.* An International Multispecialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *Arthritis care & research*. 2018;70(11):1671–8. DOI: 10.1002/acr.23543
 141. *Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, Deshpande V, Stone JH.* The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):14–8. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204907
 142. *Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, et al.* Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(8):1646–53. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01264.x
 143. *Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C.* Immunology of IgG4-related disease. *Clinical and experimental immunology*. 2015;181(2):191–206. DOI: 10.1111/cei.12641
 144. *Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, Witzig TE, Wallace ZS, Hart PA, et al.* Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(6):1171–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206605
 145. *Della-Torre E, Galli L, Franciotta D, Bozzolo EP, Briani C, Furlan R, et al.* Diagnostic value of IgG4 Indices in IgG4-related hypertrophic pachymeningitis. *Journal of neuroimmunology*. 2014;266(1–2):82–6. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2013.10.008
 146. *Della-Torre E, Passerini G, Furlan R, Roveri L, Chiuffo R, Anzalone N, et al.* Cerebrospinal fluid analysis in immunoglobulin G4-related hypertrophic pachymeningitis. *The Journal of rheumatology*. 2013;40(11):1927–9. DOI: 10.3899/jrheum.130678
 147. *Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, Clark SW.* IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: clinical features, diagnostic criteria, and treatment. *JAMA Neurol*. 2014;71(6):785–93. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.243
 148. *Lanzillotta M, Della-Torre E, Milani R, Bozzolo E, Bozzalla-Cassione E, Rovati L, et al.* Increase of circulating memory B cells after glucocorticoid-induced remission identifies patients at risk of IgG4-related disease relapse. *Arthritis research & therapy*. 2018;20(1):222. DOI: 10.1186/s13075-018-1718-5
 149. *Lanzillotta M, Della-Torre E, Milani R, Bozzolo E, Bozzalla-Cassione E, Rovati L, et al.* Effects of glucocorticoids on B-cell subpopulations in patients with IgG4-related disease. *Clinical and experimental rheumatology*. 2019;37 Suppl 118(3):159–66.
 150. *Thompson A, Whyte A.* Imaging of IgG4-related disease of the head and neck. *Clinical radiology*. 2018;73(1):106–20. DOI: 10.1016/j.crad.2017.04.004
 151. *Narayan AK, Baer A, Fradin J.* Sonographic findings of IgG4-related disease of the salivary glands: Case report and review of the literature. *Journal of clinical ultrasound* : JCU. 2018;46(1):73–7. DOI: 10.1002/jcu.22482
 152. *George V, Tammisetti VS, Surabhi VR, Shanbhogue AK.* Chronic fibrosing conditions in abdominal imaging. *Radiographics* : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2013;33(4):1053–80. DOI: 10.1148/rg.334125081
 153. *Kim JH, Byun JH, Lee SS, Kim HJ, Lee MG.* Atypical manifestations of IgG4-related sclerosing disease in the abdomen: imaging findings and pathologic correlations. *AJR American journal of roentgenology*. 2013;200(1):102–12. DOI: 10.2214/ajr.12.8783
 154. *Nakatani K, Nakamoto Y, Togashi K.* Utility of FDG PET/CT in IgG4-related systemic disease. *Clinical radiology*. 2012;67(4):297–305. DOI: 10.1016/j.crad.2011.10.011
 155. *Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH.* IgG4-related disease. *Lancet*. 2015;385(9976):1460–71. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60720-0
 156. *Vlachou PA, Khalili K, Jang HJ, Fischer S, Hirschfield GM, Kim TK.* IgG4-related sclerosing disease: autoimmune pancreatitis and extrapancreatic manifestations. *Radiographics* : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2011;31(5):1379–402. DOI: 10.1148/rg.315105735
 157. *Karim F, Loeffen J, Bramer W, Westenberg L, Verdijk R, van Hagen M, et al.* IgG4-related disease: a systematic review of this unrecognized disease in pediatrics. *Pediatric rheumatology online journal*. 2016;14(1):18. DOI: 10.1186/s12969-016-0079-3
 158. *Scheers I, Palermo JJ, Freedman S, Wilschanski M, Shah U, Abu-El-Haija M, et al.* Autoimmune Pancreatitis in Children: Characteristic Features, Diagnosis, and Management. *The American journal of gastroenterology*. 2017;112(10):1604–11. DOI: 10.1038/ajg.2017.85
 159. *Kołodziejczyk E, Wejnarska K, Oracz G.* Autoimmune pancreatitis in the paediatric population – review of the literature and own experience. *Dev Period Med*. 2016;20(4):279–86.
 160. *Lee HM, Deheragoda M, Harrison P, Devlin J, Sellars M, Hadzic N, et al.* Autoimmune pancreatitis in children: A single centre experience in diagnosis, management and long term follow up. *Pancreatol*. 2019;19(1):169–76. DOI: 10.1016/j.pan.2018.11.004
 161. *Aydemir Y, Akcoren Z, Demir H, Saltik Temizel IN, Ozen H, Yuce A.* Clinical and histopathological features of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis in children. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2019;34(4):742–6. DOI: 10.1111/jgh.14525
 162. *Wolfson AR, Hamilos DL.* Recent advances in understanding and managing IgG4-related disease. *F1000Res*. 2017;6. DOI: 10.12688/f1000research.9399.1
 163. *Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al.* Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology*. 2001;33(3):544–53. DOI: 10.1053/jhep.2001.22131
 164. *Mieli-Vergani G, Vergani D, Baumann U, Czubkowski P, Debray D, Dezsöfi A, et al.* Diagnosis and Management of Pediatric Autoimmune Liver Disease: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018;66(2):345–60. DOI: 10.1097/mpg.0000000000001801

165. Smolka V, Karaskova E, Tkachyk O, Aiglova K, Ehrmann J, Michalkova K, et al. Long-term follow-up of children and adolescents with primary sclerosing cholangitis and autoimmune sclerosing cholangitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2016;15(4):412–8. DOI: 10.1016/s1499-3872(16)60088-7
166. Scheers I, Palermo JJ, Freedman S, Wilschanski M, Shah U, Abu-El-Haija M, et al. Recommendations for Diagnosis and Management of Autoimmune Pancreatitis in Childhood: Consensus From INSPPIRE. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2018;67(2):232–6. DOI: 10.1097/mpg.0000000000002028
167. Párniczky A, Abu-El-Haija M, Husain S, Lowe M, Oracz G, Sahin-Tóth M, et al. EPC/HPSG evidence-based guidelines for the management of pediatric pancreatitis. *Pancreatology.* 2018;18(2):146–60. DOI: 10.1016/j.pan.2018.01.001
168. Fujii LL, Chari ST, El-Youssef M, Takahashi N, Topazian MD, Zhang L, et al. Pediatric pancreatic EUS-guided trucut biopsy for evaluation of autoimmune pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy.* 2013;77(5):824–8. DOI: 10.1016/j.gie.2012.12.019
169. Scandavini C, Valente R, Rangelova E, Segersvärd R, Arnelo U, Permert J, et al. Pancreatectomies for pancreatic neoplasms in pediatric and adolescent age: A single institution experience. *Pancreatology.* 2018;18(2):204–7. DOI: 10.1016/j.pan.2017.12.009
170. Kanno A, Nishimori I, Masamune A, Kikuta K, Hirota M, Kuriyama S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. *Pancreas.* 2012;41(6):835–9. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182480c99
171. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *Journal of gastroenterology.* 2007;42 Suppl 18:6–8. DOI: 10.1007/s00535-007-2043-y
172. Ito T, Nakamura T, Fujimori N, Niina Y, Igarashi H, Oono T, et al. Characteristics of pancreatic diabetes in patients with autoimmune pancreatitis. *Journal of digestive diseases.* 2011;12(3):210–6. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00498.x
173. Miyazawa M, Takatori H, Shimakami T, Kawaguchi K, Kitamura K, Arai K, et al. Prognosis of type 1 autoimmune pancreatitis after corticosteroid therapy-induced remission in terms of relapse and diabetes mellitus. *PloS one.* 2017;12(11):e0188549. DOI: 10.1371/journal.pone.0188549
174. Ito N, Yagi K, Kawano M, Mori Y, Okazaki S, Chujo D, et al. Analysis of pancreatic endocrine function in patients with IgG4-related diseases, in whom autoimmune pancreatitis was ruled out by diagnostic imaging. *Endocrine journal.* 2014;61(8):765–72. DOI: 10.1507/endocrj.ej14-0078
175. Frulloni L, Scattolini C, Katsotourchi AM, Amadio A, Gabbriellini A, Zamboni G, et al. Exocrine and endocrine pancreatic function in 21 patients suffering from autoimmune pancreatitis before and after steroid treatment. *Pancreatology.* 2010;10(2–3):129–33. DOI: 10.1159/000265945
176. Maire F, Rebours V, Vullierme MP, Couvelard A, Lévy P, Hentic O, et al. Does tobacco influence the natural history of autoimmune pancreatitis? *Pancreatology.* 2014;14(4):284–8. DOI: 10.1016/j.pan.2014.05.793
177. Masuda A, Shiomi H, Matsuda T, Takenaka M, Arikawa Y, Azuma T, et al. The relationship between pancreatic atrophy after steroid therapy and diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreatology.* 2014;14(5):361–5. DOI: 10.1016/j.pan.2014.07.005
178. Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S, Tanaka S, Takeuchi K, Kamisawa T, et al. Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis: findings from a nationwide survey in Japan. *Pancreas.* 2006;32(3):244–8. DOI: 10.1097/01.mpa.0000202950.02988.07
179. Miyamoto Y, Kamisawa T, Tabata T, Hara S, Kuruma S, Chiba K, et al. Short and long-term outcomes of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis after steroid therapy. *Gut and liver.* 2012;6(4):501–4. DOI: 10.5009/gnl.2012.6.4.501
180. Hirano K, Tada M, Sasahira N, Isayama H, Mizuno S, Takaqi K, et al. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. *Intern Med.* 2014;53(3):171–6. DOI: 10.2169/internalmedicine.53.1342
181. Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Ishigami K, et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association.* 2012;22(3):414–8. DOI: 10.1007/s10165-011-0520-x
182. Asano J, Watanabe T, Oguchi T, Kanai K, Maruyama M, Ito T, et al. Association Between Immunoglobulin G4-related Disease and Malignancy within 12 Years after Diagnosis: An Analysis after Longterm Followup. *The Journal of rheumatology.* 2015;42(11):2135–42. DOI: 10.3899/jrheum.150436
183. Wallace ZS, Wallace CJ, Lu N, Choi HK, Stone JH. Association of IgG4-Related Disease With History of Malignancy. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(9):2283–9. DOI: 10.1002/art.39773
184. Ahn SS, Song JJ, Park YB, Lee SW. Malignancies in Korean patients with immunoglobulin G4-related disease. *International journal of rheumatic diseases.* 2017;20(8):1028–35. DOI: 10.1111/1756-185x.13093
185. Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K, Kawanami C, Mimura J, Yamashita Y, et al. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. *The American journal of gastroenterology.* 2013;108(4):610–7. DOI: 10.1038/ajg.2012.465
186. Schneider A, Hirth M, Münch M, Weiss C, Löhr JM, Ebert MP, et al. Risk of Cancer in Patients with Autoimmune Pancreatitis: A Single-Center Experience from Germany. *Digestion.* 2017;95(2):172–80. DOI: 10.1159/000455963
187. Hart PA, Law RJ, Dierkhising RA, Smyrk TC, Takahashi N, Chari ST. Risk of cancer in autoimmune pancreatitis: a case-control study and review of the literature. *Pancreas.* 2014;43(3):417–21. DOI: 10.1097/mpa.0000000000000053
188. Lee HW, Moon SH, Kim MH, Cho DH, Jun JH, Nam K, et al. Relapse rate and predictors of relapse in a large single center cohort of type 1 autoimmune pancreatitis: long-term follow-up results after steroid therapy with short-duration maintenance treatment. *Journal of gastroenterology.* 2018;53(8):967–77. DOI: 10.1007/s00535-018-1434-6
189. Okamoto A, Watanabe T, Kamata K, Minaga K, Kudo M. Recent Updates on the Relationship between Cancer and Autoimmune Pancreatitis. *Intern Med.* 2019;58(11):1533–9. DOI: 10.2169/internalmedicine.2210-18
190. Choi SY, Kim SH, Kang TW, Song KD, Park HJ, Choi YH. Differentiating Mass-Forming Autoimmune Pancreatitis From Pancreatic Ductal Adenocarcinoma on the Basis of Contrast-Enhanced MRI and DWI Findings. *AJR American journal of roentgenology.* 2016;206(2):291–300. DOI: 10.2214/ajr.15.14974
191. Hur BY, Lee JM, Lee JE, Park JY, Kim SJ, Joo I, et al. Magnetic resonance imaging findings of the mass-forming type of autoimmune pancreatitis: comparison with pancreatic adenocarcinoma. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI.* 2012;36(1):188–97. DOI: 10.1002/jmri.23609
192. Yata M, Suzuki K, Furuhashi N, Kawakami K, Kawai Y, Naganawa S. Comparison of the multidetector-row computed tomography findings of IgG4-related sclerosing cholangitis and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Clinical radiology.* 2016;71(3):203–10. DOI: 10.1016/j.crad.2015.10.024
193. Lee TY, Kim MH, Park DH, Seo DW, Lee SK, Kim JS, et al. Utility of 18F-FDG PET/CT for differentiation of

- autoimmune pancreatitis with atypical pancreatic imaging findings from pancreatic cancer. *AJR American journal of roentgenology*. 2009;193(2):343–8. DOI: 10.2214/ajr.08.2297
194. Imai K, Matsubayashi H, Fukutomi A, Uesaka K, Sasaki K, Ono H. Endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy using 22-gauge needle in diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2011;43(11):869–74. DOI: 10.1016/j.dld.2011.05.021
 195. Ishikawa T, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, Matsubara H, Itoh Y, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the differentiation of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *World journal of gastroenterology* : WJG. 2012;18(29):3883–8. DOI: 10.3748/wjg.v18.i29.3883
 196. Morishima T, Kawashima H, Ohno E, Yamamura T, Funasaka K, Nakamura M, et al. Prospective multicenter study on the usefulness of EUS-guided FNA biopsy for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2016;84(2):241–8. DOI: 10.1016/j.gie.2016.01.016
 197. Bang JY, Hawes R, Varadarajulu S. A meta-analysis comparing ProCore and standard fine-needle aspiration needles for endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition. *Endoscopy*. 2016;48(4):339–49. DOI: 10.1055/s-0034-1393354
 198. Khan MA, Grimm IS, Ali B, Nollan R, Tombazzi C, Ismail MK, et al. A meta-analysis of endoscopic ultrasound-fine-needle aspiration compared to endoscopic ultrasound-fine-needle biopsy: diagnostic yield and the value of onsite cytopathological assessment. *Endosc Int Open*. 2017;5(5):E363–e75. DOI: 10.1055/s-0043-101693
 199. Karadshah Z, Al-Haddad M. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration needles: which one and in what situation? *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. 2014;24(1):57–69. DOI: 10.1016/j.giec.2013.08.008
 200. Bateman AC, Culver EL, Sommerlad M, Chetty R. Intraduct papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a tumour linked with IgG4-related disease? *J Clin Pathol*. 2013;66(8):671–5. DOI: 10.1136/jclinpath-2013-201516
 201. Chiba T, Marusawa H, Ushijima T. Inflammation-associated cancer development in digestive organs: mechanisms and roles for genetic and epigenetic modulation. *Gastroenterology*. 2012;143(3):550–63. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.009
 202. Kamisawa T, Horiguchi S, Hayashi Y, Yun X, Yamaguchi T, Tsuruta K, et al. K-ras mutation in the major duodenal papilla and gastric and colonic mucosa in patients with autoimmune pancreatitis. *Journal of gastroenterology*. 2010;45(7):771–8. DOI: 10.1007/s00535-010-0211-y
 203. Karagiannis P, Gilbert AE, Josephs DH, Ali N, Dodev T, Saul L, et al. IgG4 subclass antibodies impair antitumor immunity in melanoma. *The Journal of clinical investigation*. 2013;123(4):1457–74. DOI: 10.1172/jci65579
 204. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2017;17(1):1–6. DOI: 10.1016/j.pan.2016.12.003
 205. Ozden I, Dizdaroğlu F, Poyanli A, Emre A. Spontaneous regression of a pancreatic head mass and biliary obstruction due to autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2005;5(2–3):300–3. DOI: 10.1159/000085287
 206. Maire F, Le Baleur Y, Rebours V, Vullierme MP, Couvelard A, Voitot H, et al. Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(1):151–6. DOI: 10.1038/ajg.2010.314
 207. Matsubayashi H, Kishida Y, Iwai T, Murai K, Yoshida M, Imai K, et al. Transpapillary biliary stenting is a risk factor for pancreatic stones in patients with autoimmune pancreatitis. *Endosc Int Open*. 2016;4(8):E912–7. DOI: 10.1055/s-0042-111201
 208. Yukutake M, Sasaki T, Serikawa M, Minami T, Okazaki A, Ishigaki T, et al. Timing of radiological improvement after steroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2014;49(6):727–33. DOI: 10.3109/00365521.2014.900822
 209. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology*. 2004;233(2):345–52. DOI: 10.1148/radiol.2332031436
 210. Matsushita M, Yamashina M, Ikeura T, Shimatani M, Uchida K, Takaoka M, et al. Effective steroid pulse therapy for the biliary stenosis caused by autoimmune pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(1):220–1.
 211. Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2017;66(3):487–94. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312049
 212. Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Kubo K, Ohara H, Hasebe O, et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II. Extraprostatic lesions, differential diagnosis. *Journal of gastroenterology*. 2014;49(5):765–84. DOI: 10.1007/s00535-014-0944-0
 213. Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Hirano K, Hirooka Y, et al. Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients. *Journal of gastroenterology*. 2017;52(8):955–64. DOI: 10.1007/s00535-016-1302-1
 214. Topazian M, Witzig TE, Smyrk TC, Pulido JS, Levy MJ, Kamath PS, et al. Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008;6(3):364–6. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.12.020
 215. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis and rheumatism*. 2010;62(6):1755–62. DOI: 10.1002/art.27435
 216. Soliman H, Vullierme MP, Maire F, Hentic O, Ruzniewski P, Lévy P, et al. Risk factors and treatment of relapses in autoimmune pancreatitis: Rituximab is safe and effective. *United European gastroenterology journal*. 2019;7(8):1073–83. DOI: 10.1177/2050640619862459
 217. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Hayashi K, et al. Autoimmune pancreatitis associated with various extrapancreatic lesions during a long-term clinical course successfully treated with azathioprine and corticosteroid maintenance therapy. *Intern Med*. 2009;48(23):2003–7. DOI: 10.2169/internalmedicine.48.2695
 218. Rovati L, Lanzillotta M, Bozzolo E, Arcidiacono PG, Falconi M, Dagna L, et al. Methotrexate as Induction of Remission Therapy for Type 1 Autoimmune Pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2019;114(5):831–3. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000232
 219. Della-Torre E, Campochiaro C, Bozzolo EP, Dagna L, Scotti R, Nicoletti R, et al. Methotrexate for maintenance of remission in IgG4-related disease. *Rheumatology*. 2015;54(10):1934–6. DOI: 10.1093/rheumatology/kev244
 220. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374(9701):1617–25. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61302-7

221. Yunyun F, Yu P, Panpan Z, Xia Z, Linyi P, Jiaxin Z, et al. Efficacy and safety of low dose Mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: a randomized clinical trial. *Rheumatology*. 2019;58(1):52–60. DOI: 10.1093/rheumatology/key227
222. Yunyun F, Yu C, Panpan Z, Hua C, Di W, Lidan Z, et al. Efficacy of Cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Scientific reports*. 2017;7(1):6195. DOI: 10.1038/s41598-017-06520-5
223. Park S, Chu LC, Hruban RH, Vogelstein B, Kinzler KW, Yuille AL, et al. Differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma with CT radiomics features. *Diagn Interv Imaging*. 2020;101(9):555–64. DOI: 10.1016/j.diii.2020.03.002
224. Lanzillotta M, Vinge-Holmquist O, Overbeek KA, Poulsen JL, Demirci AF, Macinga P, et al. PrescrAIP: A Pan-European Study on Current Treatment Regimens of Auto-Immune Pancreatitis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:408. DOI: 10.3389/fmed.2020.00408
225. Vujasinovic M, Pozzi Mucelli RM, Valente R, Verbeke CS, Haas SL, Löhr JM. Kidney Involvement in Patients with Type 1 Autoimmune Pancreatitis. *J Clin Med*. 2019;8(2): 258. DOI: 10.3390/jcm8020258
226. Zhang L, Chari S, Smyrk TC, Deshpande V, Klöppel G, Kojima M, et al. Autoimmune pancreatitis (AIP) type 1 and type 2: an international consensus study on histopathologic diagnostic criteria. *Pancreas*. 2011;40(8):1172–9. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318233bec5