

Коментарі до Європейських рекомендацій щодо IgG4-асоційованих гастроентерологічних захворювань

Н. Б. Губерґріц

Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: IgG4-асоційоване захворювання, гастроентерологічні прояви, сироваткові біомаркери, автоімунний панкреатит 1-го типу, IgG4-асоційований холангіт, злоякісні новоутворення, глюкокортикоїди, імуносупресанти

У 2020 р. Загальноєвропейське товариство гастроентерології (United European Gastroenterology, UEG) та Шведське товариство гастроентерології (Swedish Society of Gastroenterology, SGF) надали Європейські рекомендації щодо IgG4-асоційованих гастроентерологічних захворювань (IgG4-АГЗ). Як будь-яке сучасне керівництво, цей погоджувальний документ ґрунтується на ретельному аналізі даних міжнародних досліджень, спостережень та містить градацію кожного сформульованого постулату за системою GRADE. Над створенням рекомендацій працювала спеціально створена робоча група, яка складалася з 35 провідних європейських фахівців у галузі панкреатології, гастроентерології, гепатології, радіології, абдомінальної хірургії, до якої увійшли і фахівці з РФ та України — канд. мед. наук А. В. Охлобистін та д-р мед. наук Н. Б. Губерґріц. Разом з іншими експертами — Deniz Duman (Туреччина), Gabriele Capurso (Італія) та Sonke Detlefsen (Данія) — вони працювали над розділом рекомендацій, присвяченим IgG4-асоційованим захворюванням (IgG4-АЗ) стравоходу, шлунка, тонкої та товстої кишки. Узагальнивши світовий клінічний досвід ведення хворих на IgG4-АГЗ та використавши техніку Delphi (методику заочної групової експертної оцінки, заснованої на статистичній обробці даних анкети, що заповнюється кожним експертом), робоча група досягла згоди з дев'яти ключових питань, що розкривають особливості діагностики, перебігу IgG4-АГЗ та ведення пацієнтів з цією патологією. Фінальна версія рекомендацій опублікована після обговорення на з'їзді Європейського панкреатичного клубу та UEG-тижні, голосування на платформі Delphi, редакторського виправлення та отримання коментаря від зовнішніх рецензентів.

Як екскурс

Перш ніж розпочати розгляд основних положень рекомендацій, хочемо підкреслити, що це керівництво є першим європейським погоджувальним документом, присвяченим IgG4-АГЗ. Це видання європейських рекомендацій не містить дефініцій, даних

про поширеність, патогенез і клінічні прояви захворювання, тому дозволимо собі зробити невеликий екскурс в автоімунну патологію органів травлення.

Автоімунні захворювання шлунково-кишкового тракту можна умовно розділити на автоімунну патологію, опосередковану різними HLA-антигенами (автоімунний гепатит, целиакія, первинний склерозуючий холангіт, первинний біліарний холангіт, автоімунна ентеропатія), та IgG4-асоційовані захворювання. Виникнення останніх пов'язують із підвищенням рівня такої фракції імуноглобулінів, як IgG4, на частку яких припадає всього 5% від загального пулу IgG. Вважається, що IgG4 є маркером хронізації імунної відповіді або показником багаторазової імунної відповіді на вплив того самого антигену. Згідно з панівною сучасною концепцією, IgG4-АЗ формуються внаслідок хронічного імуноопосередкованого запалення з подальшим розвитком фіброзу та можливим пошкодженням різних органів та систем. IgG4-АГЗ зазвичай перебігають з переважним ураженням підшлункової залози (ПЗ), печінки та жовчних проток, дещо рідше діагностують IgG4-асоційовану патологію стравоходу, шлунка, тонкої та товстої кишки.

Діагностика: що використовувати?

Перший розділ рекомендацій присвячено нагальному питанню всіх клініцистів: можливості діагностувати IgG4-АГЗ за допомогою певного біомаркера. У рекомендаціях неодноразово наголошується, що діагностика IgG4-АЗ ґрунтується на аналізі результатів комплексного обстеження (гістологічного дослідження біоптатів, даних візуалізуючих та серологічних досліджень, оцінки стану інших органів та відповіді на терапію глюкокортикоїдами (ГК)). Тому експерти вказують на неможливість вірогідного підтвердження або виключення цієї автоімунної патології лише на підставі ізольованого визначення сироваткової концентрації IgG4 у зв'язку з низькою чутливістю та специфічністю цього показника. Проте представники робочої групи вітають включення зазначеного біомаркера до переліку комплексного лабораторно-інструментального обстеження

як фактора, здатного допомогти у встановленні діагнозу. Також не рекомендується покладатися виключно на динаміку рівня IgG4 у сироватці крові на тлі терапії з метою оцінки прогнозування перебігу захворювання, тому що його уміст недостатньо точно корелює із ймовірністю розвитку ускладнень, виникненням рецидивів. Можливо, у найближчому майбутньому для діагностики IgG4-АГЗ використовуватиметься визначення співвідношення РНК IgG4/IgG за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, а оцінка прогнозу та визначення ефективності терапії ґрунтуватимуться на даних шкали M-ANNHEIM-AiP-Activity-Score.

Експерти схвалюють визначення вуглеводного антигену СА 19-9 з метою диференціальної діагностики автоімунного панкреатиту (АІП) та аденокарциноми ПЗ, вказуючи при цьому на необхідність комплексної оцінки лабораторно-інструментальних даних, адже підвищення рівня СА 19-9 можливе також при холангіті.

Інструментальна діагностика IgG4-АЗ ґрунтується на проведенні ультразвукового дослідження (УЗД), ендоУЗД, комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії, позитронно-емісійної томографії з КТ.

IgG4-АЗ ПЗ

Найбільш частою маніфестацією IgG4-АГЗ є АІП, при цьому типовим панкреатичним проявом цієї системної патології вважається АІП 1-го типу, тоді як АІП 2-го типу описується як ізольоване автоімунне захворювання ПЗ.

Експерти робочої групи підкреслюють, що проведення різноманітних візуалізуючих досліджень (УЗД, ендоУЗД, КТ, магнітно-резонансна томографія, позитронно-емісійна томографія з КТ) дозволяє зафіксувати класичні ознаки АІП у вигляді дифузного або вогнищового збільшення паренхіми, «ковбасоподібної» форми залози, появу перипанкреатичного обідка через набряк, звуження головної панкреатичної протоки без розширення її дистальної частини. Особливу увагу в керівництві приділено ендоУЗД, тому що цей метод дослідження дозволяє не тільки виявити зміни в тканині ПЗ, що підтверджують АІП, але й одержати зразки тканини для гістологічного дослідження.

Настійні рекомендації щодо проведення ендоУЗД та отримання біоптатів пояснюються наявністю чотирьох характерних гістологічних ознак АІП 1-го типу, до яких відносять дифузну або вогнищеву лімфоплазмочитарну інфільтрацію ПЗ, вихреподібний фіброз, облітеруючий фібріт і зростання кількості IgG4⁺ плазматичних клітин. Експерти відводять важливу роль визначенню числа IgG4⁺ плазматичних клітин та розрахунку відношення IgG4/IgG (яке у разі АІП 1-го типу має становити більше ніж 40%), що можливе лише під час імуногістохімічного забарвлення. Тому пацієнтів необхідно налаштовувати на проведення не лише патоморфологічного, але й імуногістохімічного дослідження біоптатів.

Підтвердження діагнозу АІП 1-го типу є основою проведення початкової терапії ГК, на тлі якої стан хворого досить швидко стабілізується. Однак швидке

досягнення клінічної відповіді не є гарантією тривалої та стабільної ремісії: робоча група попереджає, що перебіг захворювання характеризується частим розвитком рецидивів, позапанкреатичних проявів, екзокринної та ендокринної недостатності ПЗ. Тому, крім довічного спостереження за станом хворих, необхідне проведення скринінгу дефіциту жиророзчинних вітамінів А, D, Е, К і таких мікроелементів, як цинк, кальцій та магній. Оперативне лікування АІП 1-го типу зазвичай не показано; але може проводитися за неможливості виключення раку ПЗ попри проведення всебічного діагностичного обстеження.

Ще однією особливістю перебігу АІП 1-го типу є розвиток так званого панкреатогенного цукрового діабету (ЦД), поширеність якого при цій патології коливається від 21% до 77%. Майже в 50% випадків ЦД розвивається одночасно з АІП 1-го типу, у 33% його діагностують до появи IgG4-АЗ ПЗ, в інших випадках ЦД формується або прогресує як ускладнення терапії ГК. До вірогідних факторів ризику розвитку ЦД експерти відносять вік хворого, куріння, екзокринну недостатність ПЗ, рентгенологічні ознаки її атрофії. На відміну від багатьох інших захворювань, призначення ГК при IgG4-АЗ ПЗ у 50–60% випадків супроводжується поліпшенням клінічного перебігу ЦД. При цьому пацієнти, у яких дебют ЦД збігся з діагностикою АІП 1-го типу, краще реагують на прийом стероїдів порівняно з хворими, які страждали на ЦД до розвитку IgG4-АЗ.

IgG4-АЗ печінки й жовчних проток

Другим за частотою проявом IgG4-АГЗ є ураження печінки та жовчних проток у вигляді IgG4-асоційованого холангіту (IgG4-АХ). У рекомендаціях відзначається характерна особливість IgG4-АХ у вигляді залучення до патологічного процесу позапечінкових жовчних проток та проток у ділянці воріт печінки, проте експерти підкреслюють можливість ураження внутрішньопечінкових жовчних проток.

Діагностувати IgG4-АХ рекомендується на підставі розвитку жовтяниці, появи лабораторних ознак холестазу, підвищення рівня IgG4 у сироватці крові та наявності таких типових гістологічних ознак, як лімфоплазмочитарна інфільтрація плазматичними клітинами, вихреподібний фіброз та/або облітеруючий фібріт, а також звуження позапечінкових, внутрішньопечінкових жовчних проток та проток у ділянці воріт печінки за даними холангіографії. Ураження печінки проявляється у вигляді IgG4-асоційованої псевдопухлини печінки та вторинних реактивних змін, зумовлених як IgG4-АХ, так і АІП.

Медикаментозна терапія підтвердженого IgG4-АХ передбачає призначення ГК, однак, як і при АІП 1-го типу, відповідь на призначення стероїдів розглядається як важливий діагностичний критерій IgG4-АЗ, але не є обов'язковим критерієм для підтвердження діагнозу як IgG4-АХ, так і АІП 1-го типу.

IgG4-АЗ стравоходу, шлунка, тонкої та товстої кишки

IgG4-асоційоване ураження інших органів травлення зустрічається вкрай рідко, тому випадки залучення до патологічного процесу стравоходу, шлунка, тонкої та товстої кишки описуються як спорадичні чи

казуїстичні. Якоїсь типової або характерної клінічної симптоматики, за якою можна було б запідозрити ураження цих органів, немає. Також нині відсутні діагностичні критерії IgG4-A3 стравоходу, шлунка, кишечнику. Зазвичай діагноз підтверджується після виконання хірургічної або ендоскопічної резекції, що проводиться з приводу об'ємного утворення, та отримання результатів гістологічного дослідження, у яких описується інфільтрація IgG4-позитивними клітинами та констатується значення відношення IgG4/IgG понад 40%. Надалі підтверджується підвищення сироваткової концентрації IgG4.

Відповідно до положень цього керівництва медикаментозна терапія IgG4-АГЗ відповідає тим же принципам, згідно з якими проводиться лікування АІП 1-го типу, IgG4-АХ. Водночас при виявленні об'ємного утворення шлунково-кишкового тракту та одержанні неоднозначних чи неінформативних результатів гістологічного дослідження експерти допускають призначення ГК *ex juvantibus* протягом 1 місяця за умови відсутності пухлинних клітин у біоптатах. Спостереження за такими пацієнтами має бути тривалим, оскільки природний перебіг IgG4-A3 передбачає не лише появу інших змін, але й ураження інших органів та систем.

Системність IgG4-A3: залучення яких органів слід очікувати?

У рекомендаціях неодноразово підкреслюється системність ураження IgG4-A3, причому про системність процесу свідчить залучення до патологічного процесу ≥ 2 органів. Найчастіше при IgG4-A3 страждають ПЗ, печінка та жовчовивідні шляхи, позагастроентерологічний спектр проявів очолює ураження слинних та слізних залоз, заочеревинної клітковини, нирок, легень та аорти. Зазвичай симптоматика IgG4-A3 проявляється у вигляді пухлиноподібного об'ємного утворення, що провокує стискання сусідніх органів, появу стриктур та порушення функції органа. Експерти виділяють чотири фенотипи IgG4-A3: ураження ПЗ, печінки та жовчних шляхів; заочеревинний фіброз та/або аортит; ураження голови та шиї; синдром Мікуліча із системним ураженням.

Крім комплексного аналізу даних фізикального огляду та результатів лабораторно-інструментального дослідження, експерти наполягають на ретельному вивченні анамнезу, тому що ураження різних органів може розвиватися послідовно чи одночасно. При цьому представники робочої групи наголошують на відсутності якого-небудь одного біологічного маркера, що дозволяє максимально точно визначити активність захворювання. Ефективність лікування пропонується аналізувати за допомогою індексу відповіді на терапію при IgG4-A3, за допомогою якого оцінюється динаміка клінічних, лабораторно-інструментальних даних.

IgG4-АГЗ та ризик злоякісних новоутворень

Оцінюючи ймовірність розвитку злоякісних пухлин на фоні IgG4-АГЗ, представники робочої групи не змогли сформулювати однозначну відповідь, тому використовували умовний спосіб: «IgG4-A3, особливо АІП, можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком розвитку злоякісних пухлин порівняно із загальною

популяцією». Наголосивши на необхідності проведення додаткових досліджень, експерти зазначили, що у хворих на IgG4-A3 виявляють найрізноманітніші неопластичні ураження: рак легень, ободової кишки, ПЗ, сечового міхура, лімфоми, лейкози. Відмінною особливістю злоякісних пухлин при IgG4-A3 є позапанкреатична локалізація неоплазій: зазвичай вони розташовані в інших органах, не залучених до IgG4-асоційованого процесу.

Зважаючи на той факт, що відрізнити IgG4-A3 від злоякісної пухлини на підставі фізикальних проявів, даних лабораторно-інструментальних досліджень вкрай складно, робоча група рекомендує проведення гістологічного дослідження біоптатів та резецованого матеріалу. При цьому зразки, отримані при резекції, слід оцінювати згідно з так званими Бостонськими критеріями, що дозволяють диференціювати злоякісне утворення від IgG4-A3; тоді як щодо біоптатів слід використовувати не тільки патоморфологічний аналіз, але й гістохімічне дослідження, проточну цитометрію і молекулярну діагностику для підвищення діагностичної точності.

Системна терапія IgG4-АГЗ

Окремий розділ керівництва присвячений особливостям проведення системної терапії, метою якої є пригнічення запального процесу, уповільнення прогресування фіброзу та запобігання розвитку ускладнень, підтримка IgG4-A3 у неактивному стані.

Експерти рекомендують ініціювати медикаментозне лікування всім симптоматичним пацієнтам (які страждають, наприклад, від панкреатичних болів або обструктивної жовтяниці), системна терапія також може бути рекомендована безсимптомним пацієнтам за умови:

- наявності об'ємного утворення за даними візуалізуючих досліджень з метою виключення злоякісної неоплазії;
- стійкого холестазу при IgG4-АХ;
- субклінічних ситуацій, які можуть призвести до тяжкої або необоротної органної недостатності.

Найефективнішою стартовою терапією визнано призначення системних ГК, проте їх ефективність у підтримці ремісії недостатня. Експерти називають ГК «переважною терапією першої лінії» активного IgG4-A3, тому що їх застосування дозволяє досягти відповіді в 97–100% випадків і значно знизити сироваткову концентрацію IgG4. Експерти наголошують, що обструктивна жовтяниця при IgG4-АХ не є обов'язковим показанням для виконання стентування, тому що зазвичай призначення ГК дозволяє повністю нівелювати жовтяницю протягом 15–20 днів і нормалізувати активність печінкових ферментів. У настановах є вказівка на високу ймовірність формування каменів у ПЗ при IgG4-АХ та АІП 1-го типу на тлі стентування жовчних проток.

Рекомендована стартова доза ГК становить 0,6–0,8 мг/кг/добу, яку необхідно приймати перорально протягом 1 місяця для індукції ремісії. Однак стартове дозування не є незмінним і може бути підвищене у разі агресивного перебігу захворювання (добова доза становить >40 мг) або, навпаки, знижене при мінімально виражених симптомах у літніх хворих

(добова доза <20 мг). Відповідь на початкову терапію рекомендується оцінювати на підставі клініко-біохімічних та морфологічних маркерів через 2–4 тижні, при стабілізації стану слід розпочати поступове, можна сказати, навіть надзвичайно повільне зниження дози ГК: кожні два тижні дозову препаратів знижують на 5 мг, тому тривалість редукції та поступової відміни стероїдів становить 3–6 місяців. Індукція ремісії визначається на підставі виконання трьох наведених нижче критеріїв через 6 місяців лікування:

- зниження рівня IgG4 на $\geq 50\%$;
- доза ГК знижена до підтримуючої, яка становить <10 мг/добу;
- відсутність рецидиву у період зниження дози ГК протягом 6 місяців.

Представники робочої групи вказують на високу ймовірність розвитку рецидиву захворювання при зниженні дози ГК, застерігаючи, що в такому разі знову доведеться повернутися до прийому високих доз стероїдів та ще більш тривалого її зниження. Патологічний процес може рецидивувати в будь-якому органі, навіть у тих, які раніше не були залучені. Незважаючи на те, що експерти не рекомендують тривалий прийом низьких доз ГК з метою підтримки ремісії, у настановах наведена думка про доцільність терапії низькими дозами преднізолону (5 мг на добу) протягом 1–3 років.

У разі відсутності змін в активності захворювання протягом трьох місяців терапії, зокрема на фоні зниження дози ГК або після їх відміни, передбачається призначення імуносупресивних препаратів з метою підтримки ремісії. Імуносупресантом вибору визнано ритуксимаб. Він показаний при резистентності до високих доз ГК або у разі їх непереносимості. Експерти передбачають дві схеми введення препарату: при використанні онкогематологічного протоколу ритуксимаб вводять із розрахунку

375 мг/м² площі поверхні тіла 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів з наступним введенням 1 раз на 2–3 місяці. Імунологічний протокол передбачає дві інфузії ритуксимабу по 1000 мг з 15-денною перервою кожні 6 місяців.

Допускається застосування інших імуносупресивних препаратів, як-от тіопурини (азатиоприн, 6-меркаптопурин), мікофенолату мофетил, метотрексат, інгібітори кальциневрину (такролімус, циклоспорин А), однак їх призначення розглядається переважно як стероїдозберігаючих засобів. Представники робочої групи наголошують на відсутності науково обґрунтованого лікування IgG4-A3 і пояснюють цей факт складністю проведення рандомізованих контрольованих досліджень у даній популяції хворих.

Висновок

Злагоджена робота гастроентерологів, лаборантів, ендоскопістів, радіологів, патогістологів та інших фахівців — запорука своєчасної діагностики IgG4-AГЗ, збереження життя та відновлення здоров'я пацієнтів. Клінічна важливість розглянутих європейських рекомендацій щодо IgG4-A3 не викликає сумнівів, незважаючи на наявні білі плями у розумінні цього захворювання. Положення, сформульовані та викладені в настановах, безсумнівно, дозволять клініцистам не лише вчасно запідозрити це автоімунне захворювання, але й успішно діагностувати його, призначити та правильно провести системну терапію ГК з імуносупресантами або без них. У майбутньому, безсумнівно, на нас чекає публікація результатів проспективних та рандомізованих досліджень, які визначать найточніший візуалізуючий метод дослідження для диференціальної діагностики IgG4-AГЗ та раку ПЗ, а також нададуть наукове обґрунтування лікування IgG4-AГЗ. Можливо, друге видання рекомендацій вже міститиме протоколи оптимальної діагностики та терапії IgG4-AГЗ.

working group. European guideline on IgG4-related digestive disease — UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol. J.* 2020. Vol. 8, No 6. P. 637–666.

Література:

1. Lohr J. M., Beuers U., Vujasinovic M., Alvaro D., Frøkjær J. B., Buttgeriet F., Capurso G., Culver E. L., De-Madaria E., Della-Torre E., Detlefsen S.; UEG guideline

УДК 616.3(028)(04)

doi: 10.33149/vkr.2023.02.07

UA Коментарі до Європейських рекомендацій щодо IgG4-асоційованих гастроентерологічних захворювань

Н. Б. Губергіц

Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: IgG4-асоційоване захворювання, гастроентерологічні прояви, сироваткові біомаркери, автоімунний панкреатит 1-го типу, IgG4-асоційований холангіт, злоякісні новоутворення, глюкокортикоїди, імуносупресанти

Загальна мета коментарів — підкреслити особливо значущі аспекти діагностики та лікування імуноглобулін-G4-асоційованих гастроентерологічних захворювань, викладених у європейських рекомендаціях. Від-

повідно до положень настанов, підтвердження діагнозу IgG4-асоційованих гастроентерологічних захворювань тільки на підставі визначення сироваткової концентрації IgG4 неможливе; діагностика цієї патології базується на комплексній оцінці результатів серологічних та візуалізуючих досліджень, гістологічного та імуногістохімічного досліджень, оцінці ураження інших органів та ефективності терапії системними глюкокортикоїдами. Медикаментозне лікування з використанням пероральних глюкокортикоїдів показано симптоматичним пацієнтам (обструктивна жовтяниця, абдомінальний біль, панкреатичний біль, ураження печінки, жовчовивідних проток, стравоходу, шлунка, тонкої і товстої кишки), а також безсимптомним хворим зі стійким холестазом за наявності об'ємного утворення за даними візуалізуючих досліджень з метою виключення злоякісної неоплазії. Типова стартова доза глюкокортикоїдів становить 0,6–0,8 мг/кг/добу або 30–40 мг/добу еквівалента

преднізолону; прийом цієї дози стероїду продовжують перорально протягом 1 місяця з метою індукції ремісії. Згодом починають плавне зниження дози глюкокортикоїдів протягом 3–6 місяців. Оцінку ефективності початкової терапії глюкокортикоїдами проводять на 2–4-му тижні прийому стероїдів на підставі комплексного аналізу фізикальних даних та результатів біохімічних, інструментальних і гістологічних досліджень. Системний перебіг захворювання з поліорганичним ураженням або розвиток рецидивів передбачає використання підтримуючих доз глюкокортикоїдів. У разі відсутності змін в активності захворювання протягом трьох місяців терапії, зокрема на тлі зниження дози глюкокортикоїдів або після їх відміни, передбачається призначення імуносупресивних препаратів (ритуксимабу) з метою підтримки ремісії.

EN Comments on the European guideline on IgG4-related digestive disease

N. B. Gubergits

“Into-Sana” Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

Key words: IgG4-related disease, gastrointestinal manifestations, serum biomarkers, autoimmune pancreatitis type 1, IgG4-related cholangitis, malignant neoplasms, glucocorticoids, immunosuppressants

The main aim of the comments is to point out the most significant aspects of diagnosis and treatment of immunoglobulin G4 (IgG4)-related gastrointestinal diseases (IgG4-AGD), as described in European guidelines. Ac-

cording to the guidelines, measuring the amount of IgG4 in the serum cannot be used to confirm a diagnosis of IgG4-AGD on its own. The diagnosis of this pathology is based on a comprehensive assessment of serological and imaging studies, histological and immunohistochemical studies, the assessment of other organs' damage, and the effectiveness of systemic glucocorticoids. Oral glucocorticoids are administered for symptomatic patients (obstructive jaundice, abdominal pain, pancreatic pain, liver, bile duct, esophagus, stomach, small and large intestine lesions), as well as asymptomatic patients with persistent cholestasis against the background of IgG4-related cholangitis and the presence of a mass lesion according to imaging studies to exclude malignant neoplasia. A typical starting dose of glucocorticoids is 0.6–0.8 mg/kg/day, or 30–40 mg/day of prednisolone equivalent. This dose of steroid should be administered orally for one month to induce remission. Subsequently, a gradual decrease in the dose of glucocorticoids begins over 3–6 months. Evaluation of the effectiveness of initial therapy with glucocorticoids is carried out after 2–4 weeks of taking steroids based on a comprehensive analysis of physical data and the results of biochemical, instrumental, and histological studies. The systemic course of the disease, with multiple organ damage or relapses, suggests the use of glucocorticoid maintenance doses. If there are no changes in the course of the disease after three months of treatment, even if the dose of glucocorticoids is reduced or the drug is withdrawn, immunosuppressive drugs (rituximab) are prescribed to keep the disease in remission.