

На правах рукописи



Гусева Анна Константиновна

Клинические варианты течения IgG4-ассоциированного холангита

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Охлобыстин Алексей Викторович

Официальные оппоненты:

Винницкая Елена Владимировна – доктор медицинских наук, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, отдел гепатологии, заведующий отделом

Полунина Татьяна Евгеньевна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-образовательный институт клинической медицины имени Н. А. Семашко, лечебный факультет, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «21» апреля 2025 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Иммуноглобулин G₄-ассоциированный склерозирующий холангит (IgG₄-СХ) относится к билиарным проявлениям IgG₄-ассоциированной болезни (IgG₄-АБ) (Kamisawa T., 2015; Löhr J.M., 2020). Распространенность IgG₄-СХ в азиатской популяции составляет 2 случая на 100 000 человек (Tokala A., 2014). Эпидемиологические данные по Российской Федерации (РФ) отсутствуют.

Из-за схожести клинико-инструментальных проявлений с холангиокарциномой (ХК), раком поджелудочной железы и первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), более трети пациентов с IgG₄-СХ подвергаются различным хирургическим вмешательствам (Kamisawa T., 2019). Согласно исследованию, из 323 пациентов, перенесших хирургические вмешательства по поводу предполагаемой ХК, у 6,5% пациентов (n=21) был диагностирован IgG₄-СХ (Roos E., 2018).

С учетом высокой терапевтической эффективности глюкокортикостероидов (ГКС) прогноз у пациентов с IgG₄-СХ является благоприятным. Однако, отдаленный прогноз малоизучен. У 30–50% пациентов наблюдаются рецидивы IgG₄-СХ после прекращения терапии ГКС (Khosroshahi A., 2015; Huggett M.T., 2014). Факторы риска рецидива IgG₄-СХ окончательно не определены (Löhr J.M., 2020).

Таким образом, в настоящее время отсутствуют эпидемиологические данные по РФ, сохраняется высокая частота диагностических ошибок, недостаточно изучены факторы риска рецидива и отдаленный прогноз IgG₄-СХ.

Степень разработанности темы исследования

Активное изучение IgG₄-СХ началось в последние два десятилетия. Известно, что у 75% – 90% пациентов с IgG₄-СХ уровень иммуноглобулина G₄ (IgG₄) в крови превышает 1,35 г/л. Однако, повышение IgG₄ в крови также отмечается у 9% – 22% пациентов с ПСХ и 8% – 14% – с ХК (Ohara H., 2013; Tan L., 2018; Hirano K., 2006). Предполагается, что уровень IgG₄ в крови $\geq 2,07$ г/л может обладать 100% специфичностью для дифференциальной диагностики с ХК (Ohara H., 2013). Для диагностики с ПСХ установлены пороговые значения IgG₄: 1,40 г/л (чувствительность – 90%, специфичность 85%) и 1,77 г/л (чувствительность – 91,5%, специфичность – 87,6%) (Ohara H., 2013; Boonstra K., 2014).

Развитие билиарного цирроза при IgG₄-СХ было зарегистрировано в 4,5%–7,5% случаев, описаны единичные случаи развития портальной гипертензии и 1 случай развития печеночной недостаточности, что потребовало выполнение трансплантации печени (Zen Y., 2012; Ali A.H., 2020). В течение 19-летнего периода проводилось исследование, в котором участвовали 89 пациентов с IgG₄-СХ (Ali A.H., 2020). За время наблюдения было зафиксировано 10 летальных

исходов (Ali A.H., 2020). Причинами смерти стали: ХК (n=3), печеночная недостаточность (n=2), инсульт (n=1), сердечная недостаточность (n=1), септический шок (n=1), метастатический рак поджелудочной железы (n=1); у одного пациента причину выявить не удалось. По данным исследования Kubota K. и соавт. (2023 г.), в которое было включено 924 пациента с IgG₄-СХ, у 15% пациентов (139 из 924) были зафиксированы случаи развития злокачественных новообразований. В исследовании Matsuo T. и соавт. (2022 г.) отмечают потенциальную связь между IgG₄-АБ и развитием лимфом.

К возможным факторам риска рецидива IgG₄-СХ относят поражение внутриспеченочных и проксимальных внепеченочных желчных протоков, полиорганное поражение, высокий уровень IgG₄ в крови и сохранение его высокого уровня после курса индукционной терапии (Löhr J.M., 2020).

В связи с этим изучение клинического течения, прогноза и факторов риска рецидивов IgG₄-СХ, а также разработка высокоспецифичных и чувствительных диагностических маркеров могут помочь в улучшении диагностики и разработке персонализированных подходов к ведению пациентов с IgG₄-СХ.

Цель и задачи исследования

Изучить клинические варианты течения IgG₄-СХ и дать научное обоснование тактики ведения пациентов.

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие задачи исследования:

1. Проанализировать практическую применимость и эффективность существующих диагностических критериев в диагностике IgG₄-СХ.
2. Сравнить клинические, анамнестические, лабораторные и инструментальные характеристики пациентов с IgG₄-СХ и ПСХ.
3. Оценить частоту различных типов поражения желчных протоков согласно методам лучевой диагностики.
4. Оценить частоту инвазивных диагностических и хирургических вмешательств у пациентов до верификации диагноза IgG₄-СХ.
5. Создать модель дифференциальной диагностики между IgG₄-СХ и ПСХ.
6. Определить частоту развития осложнений и исходы при IgG₄-СХ.
7. Определить факторы риска развития рецидивов у пациентов с IgG₄-СХ.

Научная новизна

По результатам проведенного исследования выявлены и систематизированы клинические варианты течения IgG₄-СХ, включая детальный анализ клинических проявлений, частоты оперативных вмешательств, длительности ремиссий, частоты рецидивов и исходов заболевания. Среди факторов, повышающих риск развития рецидива заболевания у пациентов с IgG₄-СХ,

установлены наиболее значимые: наличие экстрабилиарных поражений, локализация стриктур выше уровня конfluence, предшествующие хирургические вмешательства и повышенный уровень IgG₄ в сыворотке крови. В рамках сравнительного анализа клинических, анамнестических и лабораторно-инструментальных параметров у пациентов с IgG₄-СХ и ПСХ впервые разработана математическая модель для дифференциальной диагностики этих заболеваний. Для повышения удобства применения разработанной модели в клинической практике был создан онлайн-калькулятор.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование расширяет как теоретические, так и практические представления об IgG₄-СХ. Были проанализированы и подробно описаны различные клинические варианты течения IgG₄-СХ, а также проведено их сравнение со случаями ПСХ. В результате анализа были выявлены ключевые различия в клинических проявлениях, течении и данных лабораторно-инструментальных исследований. Определены пороговые значения уровней иммуноглобулина G (IgG), IgG₄, а также соотношения IgG₄/IgG в сыворотке крови для дифференциальной диагностики IgG₄-СХ и ПСХ. Полученные данные были использованы для создания диагностической модели дифференциальной диагностики IgG₄-СХ и ПСХ, что может быть интегрировано в клиническую практику для оптимизации обследования пациентов со стриктурами желчных протоков. Также определены предикторы рецидивов IgG₄-СХ, что позволит идентифицировать пациентов с высоким риском рецидива и разработать соответствующую тактику ведения.

Методология и методы исследования

Проведено одноцентровое динамическое двунаправленное наблюдательное исследование, включающее комплексный анализ двух групп пациентов: 33 пациентов с IgG₄-СХ и 67 пациентов с ПСХ. Используются клинические, лабораторно-инструментальные методы исследования с последующей статистической обработкой результатов.

Положения, выносимые на защиту

1. Полученные пороговые значения IgG, IgG₄, а также соотношение IgG₄/IgG в сыворотке крови могут использоваться в дифференциальной диагностике ПСХ и IgG₄-СХ.
2. Полиорганность, наличие внутрипеченочных и проксимальных внепеченочных билиарных стриктур, ранее проведенные хирургические вмешательства у пациентов с внепеченочными билиарными стриктурами, исходный уровень IgG₄ в крови $\geq 2,24$ г/л и задержка в диагностике на ≥ 17 месяцев могут повышать риск развития рецидива IgG₄-СХ.
3. Чрескожная пункционная биопсия печени нередко оказывается неинформативной для диагностики IgG₄-СХ, что подчеркивает необходимость использования комплексного анализа с учетом клинических и лабораторно-инструментальных данных.

4. У пациентов с IgG₄-СХ с сужением внепеченочных желчных протоков предпочтительнее назначение ГКС без предварительного стентирования, так как последнее увеличивает риск развития вторичного инфекционного холангита, требует антибиотикотерапии, задерживает начало ГКС-терапии и затрудняет трактовку результатов цитологического исследования протокового эпителия.

5. Для проведения дифференциальной диагностики IgG₄-СХ и ПСХ необходимо учитывать полиорганность поражения и более поздний возраст дебюта заболевания у пациентов с IgG₄-СХ. Для IgG₄-СХ типичны желтуха, абдоминальная боль и потеря массы тела, в то время как диарея чаще встречается у пациентов с ПСХ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология; область науки – медицинские науки; группа научных специальностей – клиническая медицина; направлениям исследований согласно пунктам 6, 7 и 11.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов данного исследования обеспечивается продолжительностью периода наблюдения за пациентами (медиана периода наблюдения составила 38 месяцев), а также использованием современных диагностических методов, осуществляемых высококвалифицированными специалистами. Оценка надежности выводов научной работы проводилась с помощью применения необходимых статистических методов анализа данных: построение модели для оценки риска развития рецидива выполнялось при помощи метода логистической регрессии; для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании рецидива и определения пороговых значений применялся метод анализа ROC-кривых; с помощью дискриминантного анализа разработана математическая модель, позволяющая классифицировать IgG₄-СХ и ПСХ. Методы математической обработки полученных результатов соответствуют поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации, сформулированные в научно-квалификационной работе, достоверны и логично вытекают из полученных результатов. Проведена проверка первичной документации (истории болезни, электронная база данных, протоколы исследований, включая бланки с результатами анализа уровня IgG₄ сыворотки).

Основные результаты работы отражены в публикациях. Материалы диссертации были доложены на следующих конференциях: UEG Week Virtual 2021 (3–5 октября 2021 г.); 119 Осенняя международная сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии (2021 г.); XXXIX Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Pancreas 2021. Заболевания поджелудочной железы и желчевыводящей системы»; 125 Осенняя сессия

Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА (2023 г.); Международная конференция Корейской панкреатобилиарной ассоциации (IC–КРВА 2022 г.). Работа автора была отмечена наградой «Победитель в постерной сессии» на 27 Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе (2021 г.) за доклад «Сочетание терминального илеита и колита с аутоиммунным панкреатитом 1 типа: клиническое наблюдение».

Диссертация апробирована 4 сентября 2024 г. на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Диссертантом был осуществлен комплексный вклад в реализацию научно-исследовательского проекта. На этапе планирования исследования автор принимал активное участие в формировании концепции и разработке методологии. Он лично проводил отбор пациентов для включения в исследование, а также осуществлял ведение пациентов с IgG₄-СХ (n=33) и ПСХ (n=67) как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Для систематизации данных диссертантом была создана электронная база в программе Microsoft Excel, включающая 280 показателей. Автор самостоятельно выполнил статистическую обработку и анализ полученных результатов. Автором подготовлен обзор литературы и публикации по результатам исследования. Основные данные были представлены на международных и всероссийских научных конференциях. Диссертантом написаны главы диссертационной работы, сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ: 1 статья в рецензируемых журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета и Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus (из них 1 обзорная); 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 128 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с описанием методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который содержит 121 источник, из которых 15 отечественных и 106 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 38 рисунками, 28 таблицами и 3 клиническими примерами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведено одноцентровое динамическое двунаправленное наблюдательное исследование, в котором участвовали пациенты в возрасте 18 лет и старше с верифицированным IgG₄-СХ и ПСХ, госпитализированные в период с 2019 по 2024 гг. в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В. Х. Василенко (директор клиники – академик РАН, профессор, д.м.н. В. Т. Ивашкин; заведующий отделением – к.м.н. М. С. Жаркова). Проведение исследования было одобрено Локальным Комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет) № 01-22 от 20.01.2022. Перед включением в исследование каждый пациент подписал информированное согласие.

Критерии включения пациентов в исследование: наличие подтвержденных диагнозов IgG₄-СХ и ПСХ. *Критерии невключения пациентов в исследование:* возраст младше 18 лет, беременность, терминальная стадия почечной и/или печеночной недостаточности, верифицированная ХК. *Критерии исключения:* отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

При поступлении каждый пациент проходил стандартизированную диагностику в соответствии с клиническими рекомендациями. Мониторинг состояния пациентов проводился через 1, 3, 6, 12 месяцев, а затем каждые полгода. Оценивались исходы и особенности течения IgG₄-СХ: ремиссия, рецидив, смерть, частота резистентности к индукционной терапии, частота развития осложнений, регистрация случаев развития ХК, частота повторных эндоскопических и оперативных вмешательств. Медиана периода наблюдения составила 38 месяцев.

Диагноз IgG₄-СХ устанавливался на основе американских критериев HISORt (Ghazale A., 2008 г.) и японских критериев (Ohara H., 2012 г.). В случае несоответствия критериям при первичном визите диагноз подтверждался после исключения ХК, ПСХ и вторичного склерозирующего холангита, а также на основании положительного ответа на короткий (до 1 месяца) курс ГКС (диагностика *ex juvantibus*). Диагноз ПСХ выставлялся на основании следующих критериев: повышенные уровни маркеров холестаза, включая щелочную фосфатазу (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазу (ГГТ); типичные изменения в желчных протоках, выявленные при проведении магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) и/или эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), включая «четкообразные» сужения желчных протоков и/или дивертикулоподобные выпячивания; характерные морфологические изменения в печени, такие как перипортальный склероз и фиброз в виде «луковой шелухи».

Статистический анализ выполнен с использованием программ StatTech v. 4.2.5 (разработчик – ООО «Статтех», Россия) и IBM SPSS Statistics 22. Обработка полученных данных осуществлялась с применением современных статистических методов: логистической регрессии, анализа ROC-кривых и дискриминантного анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов с IgG4-ассоциированным склерозирующим холангитом

В исследование включено 33 пациента с IgG4-CX. Большинство пациентов (69,7%; 95% ДИ 51,3–84,4) составляли мужчины. Медиана возраста пациентов – 61 год [49; 66], возраст находился в диапазоне от 27 лет до 81 года.

Критерии HISORt позволили диагностировать IgG4-CX у 72,7% пациентов, японские критерии – у 63,6%. Биопсия печени подтвердила диагноз у 50% (n=6) пациентов. Внутрипротоковая биопсия (2 пациента) не выявила характерных признаков IgG4-CX. Морфологическая верификация достигнута при анализе операционного материала у трех пациентов.

Медиана времени до установления диагноза составила 10 [4; 20] месяцев. У пациентов с вмешательствами на желчных протоках в анамнезе (дренирование и/или стентирование) этот период был дольше (16 [7; 31] и 6 [3; 10] месяцев, $p=0,032$) (Рисунок 1).

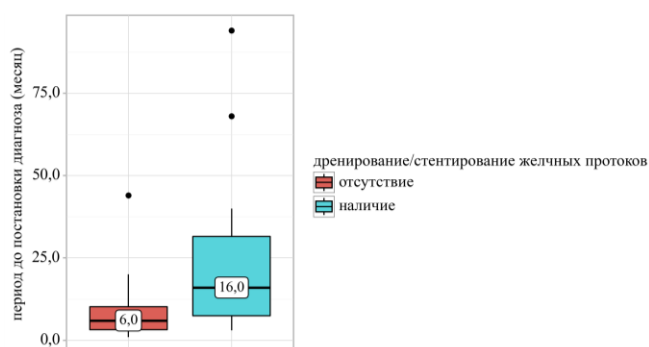


Рисунок 1 – Зависимость сроков постановки диагноза от предшествующего выполнения декомпрессии (дренирование и/или стентирование) желчных протоков

У 75,7% пациентов изначально был установлен ошибочный диагноз: ПСХ (36,4%), злокачественное новообразование желчных протоков (45,5%) и поджелудочной железы (54,5%).

Хирургическое вмешательство до установления диагноза проведено у 51,5% пациентов: резекция сегментов печени (n=1), формирование холедохоэнтероанастомоза и гастроэнтероанастомоза (n=3), корпорокаудальная резекция поджелудочной железы (n=1), стентирование и наружное дренирование желчных протоков (n=16), включая стентирование общего желчного протока у 50% (n=8) пациентов, наружное дренирование желчных протоков

(25%, n=4) и комбинацию обоих методов (25%, n=4). Частота вмешательств в связи с ошибочно диагностированной опухолью составила 9%. Зарегистрирован один случай химиотерапии по поводу предполагаемой ХК.

Общая характеристика пациентов с IgG₄-СХ представлена в Таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом (n=33)

| Параметр | | Значение |
|---|--------------------|---------------------------------|
| Пол, n (%) | мужской пол | 23 (69,7%), 95% ДИ: 51,3–84,4 |
| | женский пол | 10 (30,3%), 95% ДИ: 15,6–48,7 |
| Род занятий, n (%) | «белые воротнички» | 19 (57,6%), 95% ДИ: 39,2–74,5 |
| | «синие воротнички» | 14 (42,4%), 95% ДИ: 25,5–60,8 |
| Период до установления диагноза (месяц), Me (Q ₁ –Q ₃), [min; max] | | 10 (4,00–20,00), [1,0; 94,0] |
| Уровень IgG ₄ сыворотки до терапии (г/л), Me (Q ₁ –Q ₃), [min; max] | | 2,67 (1,84–6,37), [0,13; 11,40] |
| Бессимптомное течение, n (%) | | 1 (3,0), 95% ДИ 0,1–15,8 |
| Абдоминальная боль, n (%) | | 24 (72,7), 95% ДИ: 54,5–86,7 |
| Желтуха, n (%) | | 26 (78,8), 95% ДИ: 61,1–91,0 |
| Похудание, n (%) | | 24 (72,7), 95% ДИ: 54,5–86,7 |
| Кожный зуд, n (%) | | 12 (36,4), 95% ДИ: 20,4–54,9 |
| Астенический синдром, n (%) | | 15 (45,5), 95% ДИ: 28,1–63,6 |
| Диарея, n (%) | | 6 (18,2), 95% ДИ: 7,0–35,5 |
| Примечание: «синий воротничок» – представитель рабочей специальности, который занят в промышленной и производственной сфере; «белый воротничок» – работник интеллектуального, непромышленного труда (чиновники, служащие, управленцы и т.п.). | | |

Экстрабилиарные поражения чаще всего включали в себя вовлечение поджелудочной железы (81,8%). Другие варианты внебилиарных поражений представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Локализация внебилиарных поражений при IgG₄-ассоциированном склерозирующем холангите

| Локализация | n | % | 95% ДИ |
|--|----|------|-----------|
| Поджелудочная железа (аутоиммунный панкреатит 1 типа) | 27 | 81,8 | 64,5–93,0 |
| Твердая мозговая оболочка (пахименингит) | 1 | 3,0 | 0,1–15,8 |
| Печень (псевдоопухоль) | 5 | 15,2 | 5,1–31,9 |
| Желчный пузырь (холецистит) | 5 | 15,2 | 5,1–31,9 |
| Слюнные железы (сиалоаденит) | 3 | 9,1 | 1,9–24,3 |
| Слезные железы (дакриоаденит) | 3 | 9,1 | 1,9–24,3 |
| Легкие (легочные инфильтраты) | 6 | 18,2 | 7,0–35,5 |
| Лимфатические узлы (медиастинальные, подмышечные, внутрибрюшные) | 24 | 72,7 | 54,5–86,7 |
| Забрюшинная клетчатка (ретроперитонеальный фиброз) | 2 | 6,1 | 0,7–20,2 |
| Почки (тубулоинтерстициальный нефрит) | 3 | 9,1 | 1,9–24,3 |
| Аорта (аортит) | 1 | 3,0 | 0,1–15,8 |
| Кишечник (эрозивно-язвенный илеит и колит) | 1 | 3,0 | 0,1–15,8 |
| Щитовидная железа (тиреоидит) | 3 | 9,1 | 1,9–24,3 |
| Кожа | 1 | 3,0 | 0,1–15,8 |

По данным МРХПГ, изменения желчных протоков чаще соответствовали первому (30,3%) и второму (27,3%) типам. Реже встречались 4 (15,2%) и 3 (9,1%) типы. У 18,2% пациентов изменения не соответствовали ни одному из известных типов: у 4 пациентов было выявлено поражение мелких внутриспеченочных желчных протоков, диагностированное по результатам биопсии печени, а у 2 пациентов локализация поражения наблюдалась на уровне внутриспеченочных желчных протоков. Характеристика поражения желчных протоков представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Холангиографические признаки поражения желчных протоков при IgG4-ассоциированном склерозирующем холангите

| Вариант изменений желчных протоков | Значение, n (%) |
|---|-----------------|
| «Четкообразные» протоки | 3 (9,1%) |
| Сегментарные стриктуры | 15 (45,5%) |
| Протяженная стриктура с престенотической дилатацией | 13 (39,4%) |
| Стриктура дистальной трети общего желчного протока | 21 (63,6%) |
| Примечание: Один пациент мог иметь более одного варианта изменений. | |

Сравнительная характеристика пациентов с IgG4-ассоциированным склерозирующим холангитом и первичным склерозирующим холангитом

В исследование включено 67 пациентов с ПСХ. Медиана возраста дебюта заболевания была выше при IgG4-CX (41 и 61 год, $p < 0,001$). В обеих группах преобладали мужчины (56,7% и 69,7, $p = 0,211$). У 7,5% пациентов с ПСХ изначально ошибочно был диагностирован IgG4-CX.

Диарея чаще встречалась при ПСХ (38,8% и 18,2% соответственно, $p = 0,038$), а абдоминальная боль (72,7% и 47,8% соответственно, $p = 0,018$), желтуха (78,8% и 37,3% соответственно, $p < 0,001$) и снижение массы тела (72,7% и 20,9% соответственно, $p < 0,001$) – при IgG4-CX. Частота кожного зуда (55,2% и 36,4%, $p = 0,076$) и астении (55,2% и 45,5%, $p = 0,358$) не различалась.

У пациентов с ПСХ панкреатит выявлялся в 24,2% случаев (после выполненной ЭРХПГ и лекарственной этиологии). Частота инвазивных диагностических процедур (биопсия желчных протоков и печени) составила при ПСХ – 67%. Частота выполненных хирургических вмешательств в связи с ошибочно диагностированной опухолью – 1,5%.

Показатели IgG, IgG₄, IgG₄/IgG в сыворотке крови были выше при IgG4-CX по сравнению с пациентами с ПСХ ($p < 0,001$) (Таблица 4, Рисунок 2). Среди пациентов с ПСХ у 25% ($n = 17$) обнаруживалось повышение ($> 1,35$ г/л) уровня IgG₄ в крови.

Таблица 4 – Показатели IgG, IgG₄, IgG₄/IgG сыворотки крови при IgG4-ассоциированном склерозирующем холангите и первичном склерозирующем холангите

| Показатель | IgG4-CX (n=33) Me [IQR] | ПСХ (n=67) Me [IQR] | p |
|----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------|
| Уровень IgG сыворотки(г/л) | 19,50 г/л [14,50; 24,00] | 13,46 г/л [10,67; 17,15] | <0,001 |

Продолжение Таблицы 4

| | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|--------|
| Уровень IgG ₄ сыворотки (г/л) | 2,70 г/л [1,92; 6,48] | 0,68 г/л [0,60; 1,46] | <0,001 |
| IgG ₄ /IgG | 0,15 [0,08; 0,31], | 0,06 [0,04; 0,09], | <0,001 |

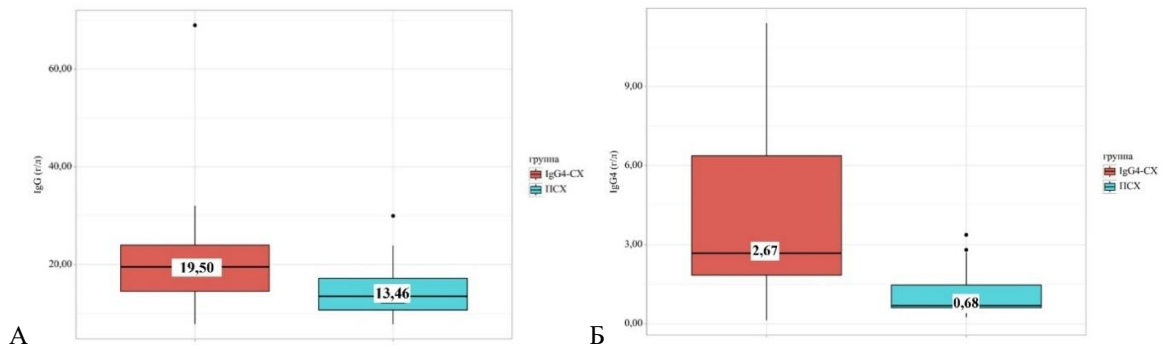


Рисунок 2 – Сравнение уровня IgG (А) и IgG₄ (Б) сыворотки крови при IgG₄-ассоциированном склерозирующем холангите и первичном склерозирующем холангите

С помощью ROC-анализа были определены пороговые значения уровней IgG и IgG₄ в сыворотке крови, а также их соотношения для дифференциальной диагностики между ПСХ и IgG₄-СХ. Пороговое значение IgG составило 17,1 г/л (чувствительность – 75,0%, специфичность – 72,4%), IgG₄ – 1,99 г/л (чувствительность – 92,3%, специфичность – 74,2%), соотношения IgG₄/IgG – 0,11 (чувствительность – 84,2%, специфичность – 64,3%) (Рисунки 3–5).

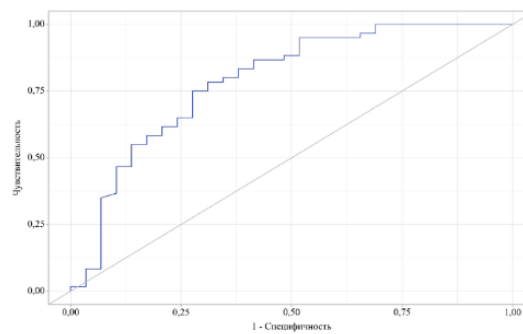


Рисунок 3 – ROC-кривая, характеризующая диагностическую значимость уровня IgG сыворотки крови при первичном склерозирующем холангите. Площадь под ROC-кривой составила $0,789 \pm 0,055$ с 95% ДИ: 0,680–0,897. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$)

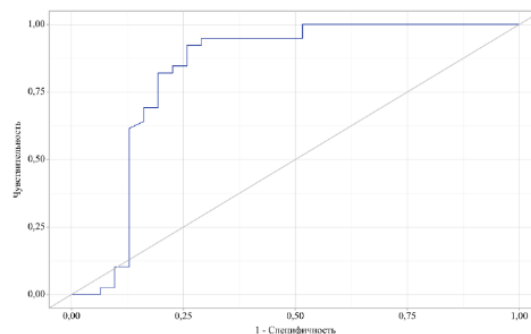


Рисунок 4 – ROC-кривая, характеризующая диагностическую значимость уровня IgG₄ сыворотки крови при первичном склерозирующем холангите. Площадь под ROC-кривой составила $0,828 \pm 0,052$ с 95% ДИ: 0,727–0,929. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$)

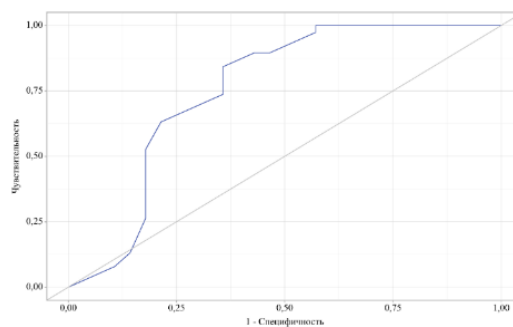


Рисунок 5 – ROC-кривая, характеризующая диагностическую значимость уровня соотношения IgG₄/IgG при первичном склерозирующем холангите. Площадь под ROC-кривой составила 0,756±0,062 с 95% ДИ: 0,634–0,878. Полученная модель была статистически значимой (p <0,001)

Сравнительная характеристика изменений желчных протоков при IgG₄-СХ и ПСХ представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительная характеристика изменений желчных протоков при IgG₄-ассоциированном склерозирующем холангите и первичном склерозирующем холангите

| Изменения желчных протоков | | IgG ₄ -СХ n (%) | ПСХ n (%) | P |
|---|--|-------------------------------|-------------------|--------|
| Локализация стриктур | стриктуры внутрипеченочных желчных протоков | 7 (21,2%) | 36 (53,7%) | <0,001 |
| | стриктуры внепеченочных желчных протоков | 16 (48,5%) | 6 (9,0%) | |
| | стриктуры внутри- и внепеченочных желчных протоков | 10 (30,3%) | 25 (37,3%) | |
| «Четкообразные» протоки | отсутствие | 30 (90,9%) | 32 (47,8%) | <0,001 |
| | наличие | 3 (9,1%) | 35 (52,2%) | |
| Симптом «обрубленных ветвей» | отсутствие | 33 (100,0%) | 66 (98,5%) | 1,000 |
| | наличие | 0 (0,0%) | 1 (1,5%) | |
| Сегментарные стриктуры | отсутствие | 18 (54,5%) | 44 (65,7%) | 0,281 |
| | наличие | 15 (45,5%) | 23 (34,3%) | |
| Протяженная стриктура с престенотической дилатацией | отсутствие | 20 (60,6%) | 44 (65,7%) | 0,620 |
| | наличие | 13 (39,4%) | 23 (34,3%) | |
| Стриктура дистальной трети общего желчного протока | отсутствие | 12 (36,4%) | 46 (68,7%) | 0,002 |
| | наличие | 21 (63,6%) | 21 (31,3%) | |

Примечание: используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.

Разработка классификационной модели и онлайн-калькулятора для дифференциальной диагностики IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита и первичного склерозирующего холангита

В результате анализа факторов, ассоциированных с IgG₄-СХ и ПСХ, выделен ряд показателей, продемонстрировавших статистическую значимость (p<0,05). ОШ>1,0 ассоциировалось с IgG₄-СХ, ОШ<1,0 – с ПСХ (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительный анализ факторов, ассоциированных с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом и первичным склерозирующим холангитом

| Фактор | Отношение шансов (95% ДИ) | p |
|---------------------|------------------------------|---------|
| Возраст | 1,049 (1,021 – 1,078) | 0,0006 |
| ВЗК | 0,036 (0,005 – 0,281) | 0,0015 |
| Холестерин | 0,689 (0,513 – 0,926) | 0,0134 |
| Вид профессии* | 15,719 (4,083 – 60,516) | 0,0001 |
| Эозинофилы | 7,918 (1,516 – 41,364) | 0,0142 |
| γ-глобулины | 1,124 (1,041 – 1,213) | 0,0029 |
| IgG | 1,198 (1,093 – 1,314) | 0,0001 |
| IgG ₄ | 2,927 (1,613 – 5,314) | 0,0004 |
| Панкреатит | 13,235 (4,670 – 37,513) | <0,0001 |
| Желтуха | 6,240 (2,365 – 16,467) | 0,0002 |
| Снижение массы тела | 10,095 (3,841 – 26,533) | <0,0001 |

Примечание: *Наличие профессии, связанной с работой в промышленной и производственной сфере, предполагающей контакт с вредными производственными факторами.

Пороговые значения для количественных переменных представлены на Рисунке 6 и в Таблице 7.

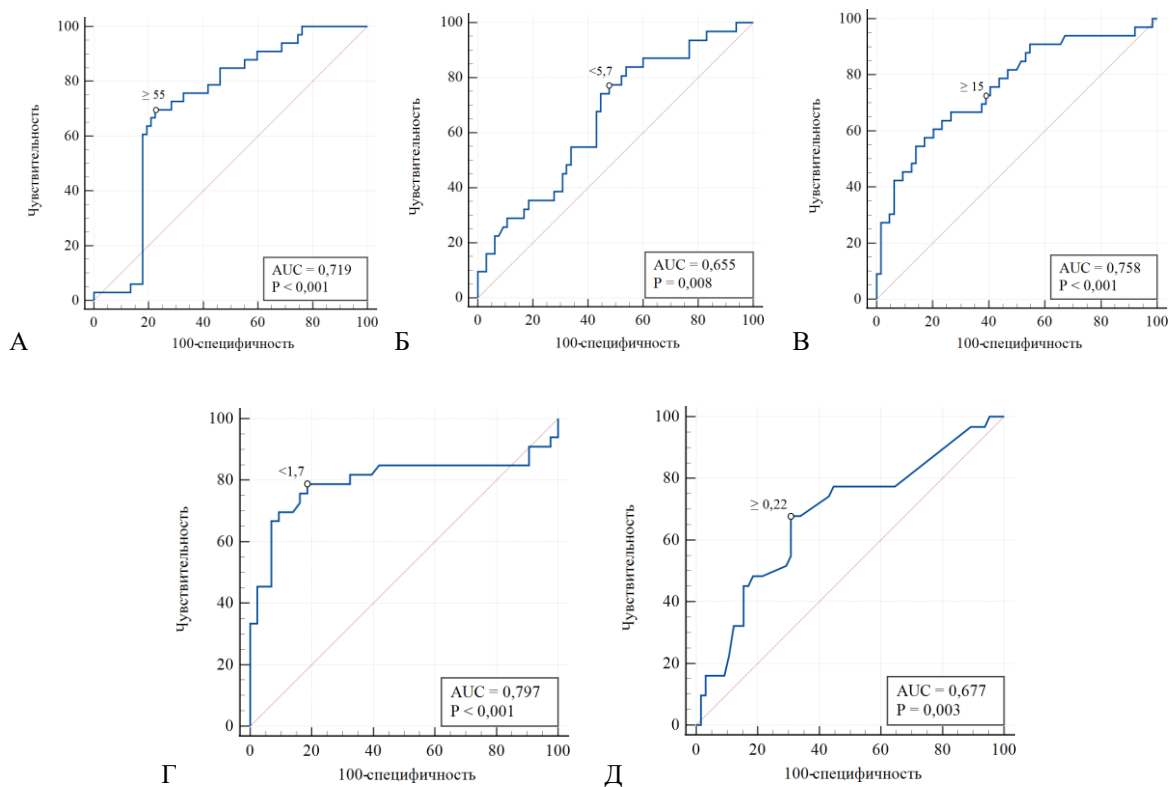


Рисунок 6 – (А) ROC-кривая, характеризующая зависимость вида холангита (IgG₄-СХ по сравнению с ПСХ) от возраста пациента; (Б) ROC-кривая, характеризующая зависимость вида холангита (IgG₄-СХ по сравнению с ПСХ) от уровня холестерина сыворотки крови; (В) ROC-кривая, характеризующая зависимость вида холангита (IgG₄-СХ по сравнению с ПСХ) от уровня IgG сыворотки; (Г) ROC-кривая, характеризующая зависимость вида холангита (IgG₄-СХ по сравнению с ПСХ) от уровня IgG₄ в крови; (Д) ROC-кривая, характеризующая зависимость вида холангита (IgG₄-СХ по сравнению с ПСХ) от числа эозинофилов в крови

Таблица 7 – Пороговые значения количественных показателей, ассоциированных с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом, по сравнению с первичным склерозирующим холангитом

| Показатель | AUC | Значение | ОШ (95% ДИ) | Se,% | Sp,% | p |
|---------------------------------|-------|----------|-------------------|------|------|---------|
| Возраст | 0,719 | ≥55 | 7,97 (3,12–20,38) | 69,7 | 77,6 | <0,0001 |
| Холестерин (ммоль/л) | 0,655 | <5,7 | 3,76 (1,42–9,94) | 77,4 | 52,3 | 0,0059 |
| IgG ₄ (г/л) | 0,797 | <1,7 | 0,06 (0,02–0,19) | 78,8 | 81,4 | <0,0001 |
| IgG (г/л) | 0,758 | ≥15 | 4,16 (1,66–10,40) | 72,7 | 60,9 | 0,0017 |
| Эозинофилы (10 ⁹ /л) | 0,677 | ≥0,22 | 4,4 (1,76–10,99) | 67,7 | 69,2 | 0,0011 |

С целью разработки классификационного правила был применен метод дискриминантного анализа с принудительным включением показателей. Для последующего анализа из 100 пациентов были отобраны 70. Обучающая выборка включала 70,0% (n=49) пациентов, а тренировочная – 30,0% (n=21) пациентов. В Таблице 8 представлены значения коэффициентов линейных классификаторов для полученных функций. Показатель лямбда Уилкса модели составил 0,233, $\chi^2=61,15$, $df=10$ ($p<0,0001$).

Таблица 8 – Коэффициенты классификационных функций для пациентов с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом и первичным склерозирующим холангитом

| Показатель | IgG ₄ -СХ | ПСХ |
|-----------------------|----------------------|----------|
| Возраст ≥55 | 4,2705 | -0,1437 |
| IgG ₄ <1,7 | 3,1076 | 8,8381 |
| Холестерин <5,7 | 3,8187 | 3,0213 |
| Эозинофилы ≥0,22 | 2,9158 | 1,4923 |
| IgG ≥15 | 5,6721 | 6,0439 |
| Пол | 4,1457 | 5,4356 |
| Вид профессии | 9,2570 | 10,4025 |
| ВЗК | 0,9541 | 5,8691 |
| Панкреатит | 6,2158 | 2,5535 |
| Желтуха | 5,6285 | 3,3663 |
| Константа | -14,9465 | -14,7471 |

Значения классификационных функций описывались уравнениями:

$$D_0(x) = 4,2705 \cdot A + 3,1076 \cdot B + 3,8187 \cdot C + 2,9158 \cdot D + 5,6721 \cdot E + 4,1457 \cdot F + 9,2570 \cdot G + 0,9541 \cdot H + 6,2158 \cdot I + 5,6285 \cdot J - 14,9465, \quad (1)$$

$$\text{и } D_1(x) = -0,1437 \cdot A + 8,8381 \cdot B + 3,0213 \cdot C + 1,4923 \cdot D + 6,0439 \cdot E + 5,4356 \cdot F + 10,4025 \cdot G + 5,8691 \cdot H + 2,5535 \cdot I + 3,3663 \cdot J - 14,7471, \quad (2)$$

где: $D_0(x)$ – дискриминантная функция для пациентов с IgG₄-СХ; $D_1(x)$ – дискриминантная функция для пациентов с ПСХ; А – возраст пациента ≥55 (да – 1; нет – 0); В – уровень IgG₄ сыворотки крови <1,7 (да–1; нет–0); С – уровень холестерина сыворотки крови <5,7 (да – 1; нет – 0); D – число эозинофилов в периферической крови (10⁹/л) ≥0,22 (да – 1; нет – 0); E – уровень IgG сыворотки крови ≥15 (да – 1; нет – 0); F – пол пациента (мужской – 1; женский – 0); G – вид профессии («белые воротнички» – 1; «синие воротнички» – 0); H – наличие ВЗК (да – 1; нет – 0); I – наличие панкреатита (да – 1; нет – 0); J – желтуха на момент дебюта заболевания (да – 1; нет – 0).

При разности значений функций (1) и (2) меньше нуля случай классифицируется как ПСХ, больше нуля – как IgG₄-СХ. Матрица классификаций на обучающей выборке представлена в Таблице 9. Общая прогностическая корректность составила 95,9%, что свидетельствует о высокой точности модели.

Таблица 9 – Классификационная матрица полученной модели на обучающей выборке

| Группа | IgG ₄ -СХ (предск.) | ПСХ (предск.) | Правильно классифицировано |
|----------------------|--------------------------------|---------------|----------------------------|
| IgG ₄ -СХ | 19 | 2 | 90,5% |
| ПСХ | 0 | 28 | 100,0% |
| Общий | 19 | 30 | 95,9% |

Модель показала высокую эффективность: индекс Юдена – 0,933, предсказательная ценность положительного результата (PPV) – 90,5%, предсказательная ценность отрицательного результата (NPV) – 100%. Отношение правдоподобия для положительных результатов (LR+) составило 15,0, для отрицательных (LR-) – 0,0, что указывает на отсутствие ложноположительных результатов. Смещение (bias) составило 1,105. Оценка точности классификаций Equitable threat score (ETS) составила 0,844, подтверждая высокую точность модели.

Внутренняя валидация проведена на тренировочной выборке из 21 пациента. Матрица предсказанных и фактических классификаций представлена в Таблице 10.

Таблица 10 – Классификационная матрица полученной модели на тренировочной выборке

| Группа | IgG ₄ -СХ (предск.) | ПСХ (предск.) | Правильно классифицировано |
|----------------------|--------------------------------|---------------|----------------------------|
| IgG ₄ -СХ | 7 | 2 | 77,8% |
| ПСХ | 1 | 11 | 91,7% |
| Общий | 8 | 13 | 85,7% |

На тренировочной выборке индекс Юдена составил 0,721, PPV – 77,8%, NPV – 91,7%. Отношение правдоподобия для положительных результатов – 5,7, для отрицательных – 0,15. Смещение (bias) составило 1,125, значение ETS – 0,5435. Критерий Мантель-Хенцеля – 10,02 (p=0,0016). Для применения модели в клинической практике создан онлайн-калькулятор (<https://igg4-vs-psc.ru>).

Варианты лечения пациентов с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом и оценка ответа на терапию

Для индукции ремиссии у 27 пациентов использовался преднизолон в дозировке 0,5 мг на кг веса тела. В результате проведенной терапии ремиссия наступила у 66,7% пациентов (n=22). В качестве второй линии терапии применялись: повторная монотерапия преднизолоном, комбинация преднизолона и азатиоприна, инфузии ритуксимаба. Полный клинический и лабораторно-инструментальный ответ наблюдался у 60,6% пациентов (n=20). Установлено

влияние длительности периода между первыми клиническими проявлениями и установлением диагноза на наличие полного ответа на терапию ($p=0,008$) (Рисунок 7).

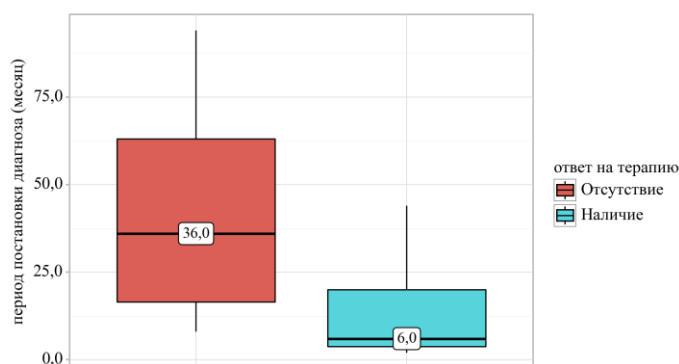


Рисунок 7 – Оценка влияния длительности периода до установления диагноза на эффективность терапии

С помощью метода бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель (3) для определения вероятности ответа на терапию в зависимости от периода постановки диагноза. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (3)$$

$$z = 2,580 - 0,063X_t$$

где P – вероятность наличия полного ответа, e – основание натурального логарифма, X_t – время от момента возникновения симптоматики до постановки диагноза (в месяцах) ($p=0,004$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 38,9% наблюдаемой дисперсии ответа на терапию. При увеличении периода постановки диагноза на 1 месяц шансы наличия полного ответа уменьшались в 1,065 раза (Таблица 11).

Таблица 11 – Анализ влияния длительности периода до установления диагноза на терапевтический ответ

| Предикторы | Однофакторный анализ | |
|------------------------------|----------------------|-------|
| | COR; 95% ДИ | p |
| Время до постановки диагноза | 0,94; 0,89–0,99 | 0,022 |

Установление предикторов рецидива IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита

Рецидивирующее течение отмечено у 39,4% ($n=13$) пациентов. У 5 пациентов был однократный рецидив, у 4 - двукратный, у 3 - трехкратный. Один случай рецидива произошел после спонтанной ремиссии без поддерживающей терапии.

Обострение IgG₄-СХ прогнозировалось при уровне IgG₄ сыворотки $\geq 2,24$ г/л (чувствительность 100,0%, специфичность 56,2%) (Рисунок 8).

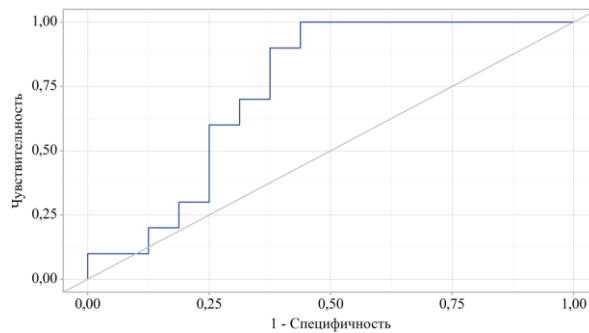


Рисунок 8 – ROC-кривая, характеризующая влияние исходного уровня IgG₄ сыворотки крови на развитие рецидива IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита. Площадь под ROC-кривой составила 0,744±0,105 с 95% ДИ: 0,538–0,949. Полученная модель была статистически значимой (p=0,040)

Методом бинарной логистической регрессии разработана прогностическая модель (4) для определения вероятности рецидива в зависимости от поражения других органов, помимо желчных протоков. Наблюдаемая зависимость описывалась уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (4)$$

$$z = -2,251 + 4,449X_{\text{ПО}},$$

где P – вероятность обострения, e – основание натурального логарифма, X_{ПО} – полиорганность (0 – изолированное поражение желчных протоков, 1 – внебилиарные поражения) (p<0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 66,7% наблюдаемой дисперсии рецидива. Шансы рецидива увеличивались в 85 раз при наличии вовлечения других органов в сравнении с изолированным поражением желчных протоков (Таблица 12).

Таблица 12 – Характеристика связи предиктора модели (полиорганность) с вероятностью возникновения рецидива IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита

| Предиктор | Однофакторный анализ | |
|--|----------------------|-------|
| | COR; 95% ДИ | p |
| Полиорганность: внебилиарные поражения | 85,50; 6,821–1071,69 | 0,001 |

Также была разработана прогностическая модель (5) для определения вероятности рецидива в зависимости от локализации стриктуры. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\% \quad (5)$$

$$z = 0,406 - 2,015X_{\text{ВНЕПЖП}},$$

где P – вероятность обострения, e – основание натурального логарифма, X_{ВНЕПЖП} – локализация стриктур (0 – внутривенечные и проксимальные внепеченочные, 1 – ниже конfluence) (p=0,019). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 24,8% наблюдаемой дисперсии рецидива. Шансы рецидива IgG₄-СХ снижались в 7,5 раз в случае наличия стриктур внепеченочных желчных протоков по сравнению с внутривенечными и проксимальными внепеченочными стриктурами (Таблица 13).

Таблица 13 – Характеристика связи предиктора модели (локализация стриктур) с вероятностью возникновения рецидива IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита

| Предиктор | Однофакторный анализ | |
|---|----------------------|-------|
| | COR; 95% ДИ | p |
| Локализация стриктур: внепеченочные желчные протоки (ниже конfluence) | 0,133; 0,021–0,836 | 0,032 |

Была выявлена связь между проведением хирургического вмешательства на желчных протоках и рецидивирующим течением IgG₄-СХ, только в случае наличия стриктур внепеченочных желчных протоков, что повышало риск рецидива в 12 раз (Таблица 14).

Таблица 14 – Характеристики связи предикторов модели (хирургические вмешательства и локализация стриктур) с вероятностью возникновения рецидива IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита

| Предикторы | Многофакторный анализ | |
|---|-----------------------|-------|
| | AOR; 95% ДИ | p |
| Хирургические вмешательства | 11,952; 1,037–137,827 | 0,047 |
| Локализация стриктур: внепеченочные желчные протоки | 0,046; 0,004–0,573 | 0,017 |

Дополнительно был проведен ROC-анализ для оценки влияния задержки в установлении диагноза на развитие рецидива. Пороговое значение времени до установления диагноза в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 17 месяцев. Рецидив прогнозировался выше данной величины, или равном ей, чувствительность и специфичность модели составили 63,6% и 81,0% соответственно (Рисунок 9, Таблица 15).

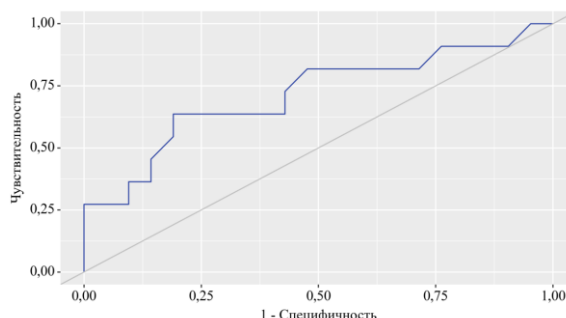


Рисунок 9 – ROC-кривая, характеризующая влияние длительности периода до установления диагноза на рецидив IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита. Площадь под ROC-кривой составила 0,714±0,101 с 95% ДИ: 0,516–0,912. Полученная модель была статистически значимой (p=0,049)

Таблица 15 – Анализ связи медианы времени до установления диагноза с рецидивом IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита

| Категории | Время до установления диагноза (месяц) | | p |
|-------------|--|--------------------------------|-------|
| | Me | Q ₁ –Q ₃ | |
| Подгруппа А | 6,0 | 4,0–16,0 | 0,049 |
| Подгруппа Б | 20,0 | 9,0–47,0 | |

Примечание: Подгруппа А (ремиссия) – пациенты, достигшие устойчивого ответа после индукционного курса глюкокортикостероидами; Подгруппа Б (рецидивирующее течение) – пациенты, у которых развился рецидив после завершения терапии.

Исходы и осложнения IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита

На момент завершения исследования ремиссия отмечалась у 60,6% пациентов. Серологическая ремиссия была достигнута у 4% пациентов. Ремиссия по данным лучевых методов исследования была достигнута у 22%.

Осложнения чаще наблюдались при IgG₄-СХ по сравнению с ПСХ (60,6% и 35,8% соответственно, $p=0,019$). Сравнение частоты осложнений у пациентов с IgG₄-СХ и ПСХ представлено в Таблице 16.

Таблица 16 – Сравнительная характеристика осложнений у пациентов с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом и первичным склерозирующим холангитом

| Показатели | Категории | Группа | | P |
|---|------------|----------------------|-------------------|--------|
| | | IgG ₄ -СХ | ПСХ | |
| Осложнения, абс. (%) | Наличие | 20 (60,6%) | 24 (35,8%) | 0,019 |
| | Отсутствие | 13 (39,4%) | 43 (64,2%) | |
| Цирроз печени, абс. (%) | Наличие | 2 (6,1%) | 19 (28,4%) | 0,010 |
| | Отсутствие | 31 (93,9%) | 48 (71,6%) | |
| Портальная гипертензия, абс. (%) | Наличие | 5 (15,2%) | 14 (20,9%) | 0,491 |
| | Отсутствие | 28 (84,8%) | 53 (79,1%) | |
| ВРВП, абс. (%) | Наличие | 3 (9,1%) | 5 (7,5%) | 1,000 |
| | Отсутствие | 30 (90,9%) | 62 (92,5%) | |
| Кровотечение из ВРВП, абс. (%) | Наличие | 1 (3,0%) | 2 (3,0%) | 1,000 |
| | Отсутствие | 32 (97,0%) | 65 (97,0%) | |
| Экзокринная панкреатическая недостаточность, абс. (%) | Наличие | 5 (15,2%) | 2 (3,0%) | 0,038 |
| | Отсутствие | 28 (84,8%) | 65 (97,0%) | |
| Вторичный восходящий холангит, абс. (%) | Наличие | 15 (45,5%) | 5 (7,5%) | <0,001 |
| | Отсутствие | 18 (54,5%) | 62 (92,5%) | |
| Холангиокарцинома, абс. (%) | Наличие | 1 (3,0%) | 2 (3,0%) | 1,000 |
| | Отсутствие | 32 (97,0%) | 65 (97,0%) | |
| Тромбоз портальных вен, абс. (%) | Наличие | 3 (9,1%) | 0 (0,0%) | 0,034 |
| | Отсутствие | 30 (90,9%) | 67 (100,0%) | |
| Папиллит БДС, абс. (%) | Наличие | 2 (6,1%) | 0 (0,0%) | 0,107 |

Клинические варианты течения IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита

На основании клинических проявлений можно выделить следующие варианты IgG₄-СХ:

1. Бессимптомный вариант. Эта форма выявляется случайно при обследовании по иным причинам. В нашем исследовании бессимптомная форма была менее распространена (3%), что связано с тем, что большинство пациентов обращалось с жалобами на абдоминальную боль (72,7%; $n=24$) и механическую желтуху (у 78,8%; $n=26$).

2. Болевой вариант. Чаще встречается, когда на первый план выступают проявления аутоиммунного панкреатита 1 типа без возникновения билиарной обструкции.

3. Желтушный вариант. Характеризуется преобладанием симптомов холестаза. В нашей группе механическая желтуха отмечалась у 78,8% пациентов ($n=26$).

Кроме того, по характеру течения заболевания выделены следующие варианты:

1. Со спонтанной ремиссией. Такие случаи редки (n=6) и требуют дальнейшего изучения.
2. С достижением стойкой ремиссии после однократного курса ГКС.
3. Рецидивирующее течение. Требуют поддерживающей терапии, повторных индукционных курсов ГКС. Такие формы могут приводить к прогрессированию фиброзных изменений в желчных протоках.

Дополнительно можно выделить:

1. Изолированную форму IgG₄-СХ и IgG₄-СХ в рамках системной IgG₄-АБ.
2. IgG₄-СХ с поражением внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков или сочетанным поражением.

На основании литературных данных и результатов данного исследования на Рисунке 10 представлен возможный алгоритм ведения пациентов с IgG₄-СХ.

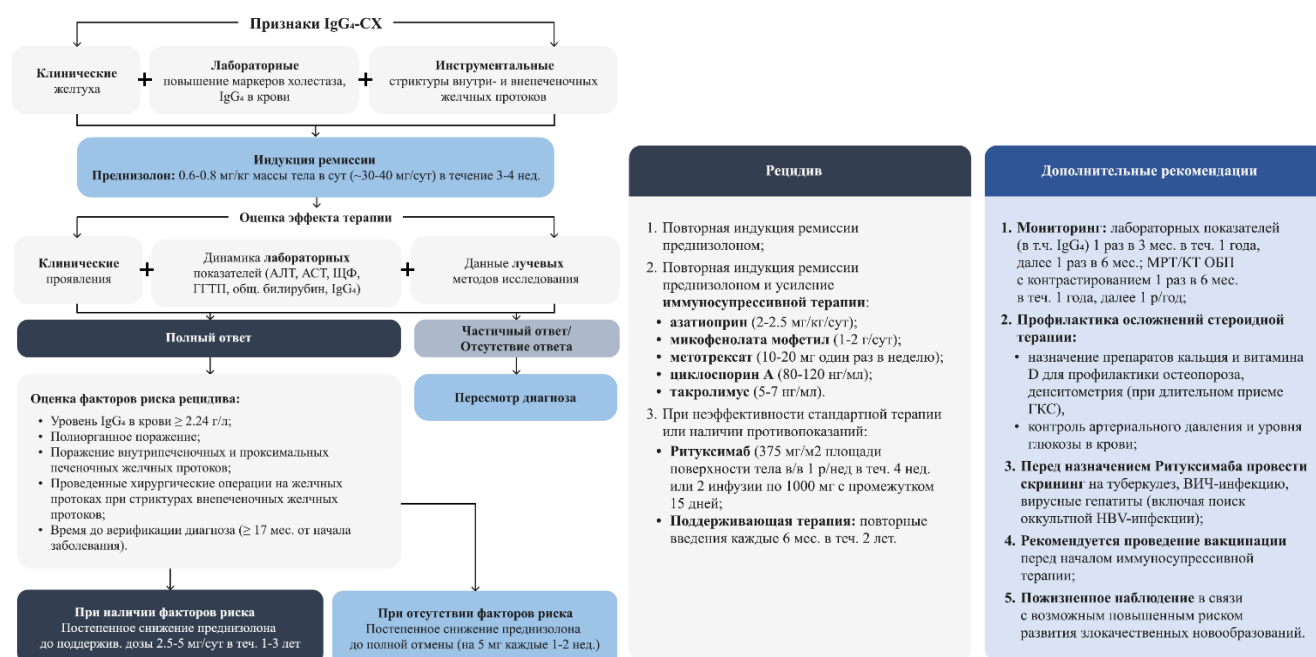


Рисунок 10 – Схема терапии и ведения пациентов с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом

ВЫВОДЫ

1. Существующие диагностические критерии не всегда эффективны для установления диагноза IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита (IgG₄-СХ). При применении критериев HISORt (2008 г.) диагноз IgG₄-СХ не был установлен у 27% пациентов, а при использовании японских критериев (2012 г.) – у 36% пациентов.

2. У пациентов с IgG₄-СХ по сравнению с пациентами с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) чаще наблюдались желтуха (78,8% и 37,3% соответственно; $p < 0,001$),

абдоминальная боль (72,7% и 47,8% соответственно; $p=0,018$) и снижение массы тела (72,7% и 20,9% соответственно; $p<0,001$) в дебюте заболевания. Частота развития диареи у пациентов с IgG₄-СХ была ниже, чем у пациентов с ПСХ (18,2% и 38,8% соответственно; $p=0,038$). Для дифференциальной диагностики между ПСХ и IgG₄-СХ установлены соответствующие пороговые значения сывороточных IgG, IgG₄ и IgG₄/IgG: 17,1 г/л с чувствительностью 75,0% и специфичностью 72,4%; 1,99 г/л с чувствительностью 92,3% и специфичностью 74,2%; а также 0,11 с чувствительностью 84,2% и специфичностью 64,3% соответственно.

3. Наиболее часто в исследуемой группе пациентов с IgG₄-СХ встречались стриктура дистального отдела общего желчного протока (30,3%) и сочетание стриктур внутрипеченочных желчных протоков с дистальной стриктурой общего желчного протока (27,3%). Значительно реже обнаруживаются стриктура конfluence (15,2%) и сочетание стриктур дистального отдела общего желчного протока и конfluence (9,1%).

4. Частота выполнения инвазивных диагностических процедур (биопсия желчных протоков и печени) составила при IgG₄-СХ 30%, при ПСХ – 67%. Частота вмешательств, выполненных с лечебной целью, составила при IgG₄-СХ 36%, при ПСХ – 16%. Частота выполненных вмешательств в связи с ошибочно диагностированной опухолью составила при IgG₄-СХ 9%, при ПСХ – 1,5%.

5. Дифференциальная диагностика IgG₄-СХ и ПСХ включает в себя оценку возраста пациентов на момент дебюта заболевания, клинической симптоматики (желтуха, абдоминальная боль, похудание, диарея), выявление экстрабилиарных поражений, оценку уровней IgG₄ и IgG в сыворотке, гистологическое исследование печени. Для пациентов с IgG₄-СХ характерны более поздний возраст на момент дебюта заболевания (соответственно 61 год и 41 год; $p<0,001$), полиорганный характер поражения (соответственно 87,9% и 46,3%; $p<0,001$), в том числе частая ассоциация с панкреатитом (соответственно 81,8% и 24,2%; $p<0,001$) и развитие экзокринной панкреатической недостаточности (соответственно 15,2% и 3,0%; $p=0,038$), эффективность ГКС и других иммуносупрессивных препаратов.

6. Полный клинический и лабораторно-инструментальный ответ наблюдался у 60,6% пациентов ($n=20$). Нормализация уровня IgG₄ в сыворотке крови (серологическая ремиссия) была достигнута у 4% пациентов. Ремиссия по данным лучевых методов исследования была достигнута у 22%. Осложнения развились у 60,6% пациентов ($n=20$), среди которых цирроз печени – 6,1% ($n=2$), тромбоз селезеночной вены – 9,1% ($n=3$), портальная гипертензия – 15,2% ($n=5$), варикозное расширение вен пищевода – 9,1% ($n=3$), кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода – 3,0% ($n=1$), экзокринная недостаточность поджелудочной железы – 15,2% ($n=5$), ХК – 3,0% ($n=1$), восходящий холангит – 45,5% ($n=15$).

7. Наличие полиорганного поражения и предыдущих хирургических вмешательств в анамнезе у пациентов с внепеченочной локализацией билиарных стриктур при IgG₄-СХ повышает риск развития рецидива в 85 и 12 раз соответственно ($p=0,001$ и $p=0,047$). Локализация билиарных стриктур ниже конfluence по сравнению с внутривенечными и проксимальными внепеченочными стриктурами ассоциировалась со снижением риска рецидива в 7,5 раза ($p=0,032$). При пороговом значении сывороточного IgG₄ $\geq 2,24$ г/л прогнозировался рецидив IgG₄-СХ с чувствительностью 100% и специфичностью 56,2% ($p=0,04$). Задержка в установлении диагноза на 17 месяцев и более существенно увеличивала риск рецидива ($p=0,049$), что обуславливает необходимость своевременной диагностики IgG₄-СХ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные данные позволили сформировать следующие рекомендации:

1. Рекомендуется включить исследование уровней IgG, IgG₄ сыворотки и соотношения IgG₄/IgG в стандартные протоколы диагностики холангитов, чтобы повысить точность дифференциальной диагностики между ПСХ и IgG₄-СХ.

2. Для своевременного выявления рецидива и осложнений заболевания рекомендуется проводить пожизненное динамическое наблюдение всех пациентов с IgG₄-СХ. Особенно частый контроль необходим в случаях поражения нескольких органов, наличия стриктур выше конfluence долевых протоков, перенесших хирургические вмешательства, с повышенными уровнями IgG₄ в сыворотке крови и задержкой в установлении диагноза.

3. Рекомендуется проводить гистологическое исследование биоптатов печени для исключения других заболеваний желчных протоков, а также внутрипротоковую биопсию, браш-цитологию для исключения злокачественных новообразований.

4. В связи с высокой частотой поражения поджелудочной железы при IgG₄-СХ у всех пациентов в программу динамического наблюдения рекомендуется включить контроль панкреатических ферментов в сыворотке крови, панкреатической эластазы-1 кала, глюкозы сыворотки крови и гликированного гемоглобина.

5. При неинформативности результатов чрескожной пункционной биопсии печени рекомендуется оценить ответ на короткий курс стероидной терапии по лабораторно-инструментальным данным.

6. Альтернативой эндоскопической или наружной декомпрессии желчных протоков у пациентов с выявленным IgG₄-СХ может быть применение пробного курса ГКС. Это может уменьшить риск развития восходящего холангита, предотвратить необходимость в антибиотикотерапии и избежать задержки с началом лечения ГКС.

7. Рекомендуется использовать разработанную математическую модель и созданный на ее основе онлайн-калькулятор для дифференциальной диагностики IgG₄-СХ и ПСХ в клинической практике.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Охлобыстин, А.В. Особенности аутоиммунного панкреатита в Российской популяции: опыт одного центра / А. В. Охлобыстин, С. С. Кардашева, **А. К. Уфимцева** // Двадцать седьмая Объединенная гастроэнтерологическая неделя / Приложение № 58. Материалы Двадцать седьмой Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели. – Москва, 26–28 сентября 2021 год. – С. 35.

2. Сочетание илеоколита и аутоиммунного панкреатита I типа: клиническое наблюдение / **А.К. Уфимцева**, А.В. Охлобыстин, О.З. Охлобыстина, О.Н. Сергеева, А.С. Тертычный, Н.Е. Кудашкин, В.Т. Ивашкин // Двадцать седьмая Объединенная гастроэнтерологическая неделя / Приложение № 58. Материалы Двадцать седьмой Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели. – Москва, 18–20 октября 2021 год. – С. 36.

3. **Ufimtseva, A.K.** Terminal Ileitis and Colitis in a Patient with IgG₄-associated Cholangitis: A Case Report / A. K. Ufimtseva, A. V. Okhlobystin // International Conference of the Korean Pancreatobiliary Association 2022. – Seoul, 22–23 апреля 2022 год. – P. 301.

4. **Уфимцева, А.К.** Трудности дифференциальной диагностики IgG₄-склерозирующего холангита: клиническое наблюдение / А. К., Уфимцева, А. В. Охлобыстин // Двадцать восьмая Объединенная гастроэнтерологическая неделя / Приложение № 60. Материалы Двадцать восьмой Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели. – Москва, 26–28 сентября 2022 год. – С. 45.

5. **Гусева, А.К.** Диагностическое значение определения IgG₄ сыворотки в дифференциальной диагностике склерозирующих холангитов / А. К. Гусева, А. В. Охлобыстин // **Эффективная фармакотерапия**. – 2024. – Т. 20, № 2. – С. 42–46.

6. **Гусева, А.К.** Изучение предикторов рецидива IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита / А. К. Гусева, А. В. Охлобыстин // **Медицинский совет**. – 2024. – Т. 18, № 8. – С. 108–115. [**Scopus**]

7. **Гусева, А.К.** Особенности клинического течения, дифференциальной диагностики и лечения IgG₄-склерозирующего холангита / А.К. Гусева, А.В. Охлобыстин // **Архивь внутренней медицины**. – 2024. – Т. 14, № 2. – С. 96–107. [**Scopus**]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БДС – большой дуоденальный сосочек

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ВРВП – варикозное расширение вен пищевода

ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

ГКС – глюкокортикостероиды

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

п/з – поле зрения при высоком увеличении ($\times 400$)

ПСХ – первичный склерозирующий холангит

РФ – Российская Федерация

ХК – холангиокарцинома

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

95% ДИ – 95% доверительный интервал

AOR – adjusted odds ratio, скорректированное отношение шансов

COR – crude odds ratio, нескорректированное "грубое" отношение шансов.

IgG – иммуноглобулин G

IgG₄ – иммуноглобулин G₄

IgG₄-АБ – IgG₄-ассоциированная болезнь

IgG₄-СХ – IgG₄-ассоциированный склерозирующий холангит

n – число, количество

p – вероятность различий показателей

Se – Sensitivity, чувствительность

Sp – Specificity, специфичность