

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Гусева Анна Константиновна

**Клинические варианты течения IgG<sub>4</sub>-ассоциированного холангита**

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

кандидат медицинских наук, доцент

Охлобыстин Алексей Викторович

Москва – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Этиология и патогенез .....	14
1.2 Диагностические критерии.....	17
1.3 Клинические проявления .....	18
1.4 Лабораторная диагностика .....	19
1.5 Инструментальная диагностика .....	21
1.6 Морфологические характеристики .....	23
1.7 Лечение .....	24
1.8 Исходы и прогноз .....	27
ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	30
2.1 Дизайн исследования.....	30
2.2 Методы исследования .....	31
2.2.1 Клиническое обследование пациентов.....	31
2.2.2 Статистическая обработка данных .....	34
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
3.1 Общая характеристика пациентов с IgG <sub>4</sub> -ассоциированным склерозирующим холангитом и первичным склерозирующим холангитом .....	36
3.1.1 Характеристика пациентов с IgG <sub>4</sub> -ассоциированным склерозирующим холангитом .....	36
3.1.2 Сравнительная характеристика пациентов с IgG <sub>4</sub> -ассоциированным склерозирующим холангитом и первичным склерозирующим холангитом .....	41
3.1.3 Разработка классификационной модели и онлайн-калькулятора для дифференциальной диагностики IgG <sub>4</sub> -ассоциированного склерозирующего холангита и первичного склерозирующего холангита.....	50
3.2 Терапевтическая тактика и особенности течения IgG <sub>4</sub> -ассоциированного склерозирующего холангита .....	60

3.2.1 Варианты лечения пациентов с IgG <sub>4</sub> -ассоциированным склерозирующим холангитом и оценка ответа на терапию.....	60
3.2.2 Установление предикторов рецидива IgG <sub>4</sub> -ассоциированного склерозирующего холангита.....	62
3.2.3 Исходы и осложнения IgG <sub>4</sub> -ассоциированного склерозирующего холангита.....	67
3.2.4 Клинические варианты течения IgG <sub>4</sub> -ассоциированного склерозирующего холангита.....	70
3.3 Клинические наблюдения.....	73
3.3.1 Клиническое наблюдение 1.....	73
3.3.2 Клиническое наблюдение 2.....	82
3.3.3 Клиническое наблюдение 3.....	91
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	100
ВЫВОДЫ.....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

IgG<sub>4</sub>-ассоциированная болезнь (IgG<sub>4</sub>-АБ) – это системное заболевание, характеризующееся поражением различных органов и тканей организма, включая поджелудочную железу, печень, легкие, забрюшинную клетчатку, твердую мозговую оболочку, почки, аорту, слюнные железы и лимфатические узлы [13, 89]. К билиарным проявлениям IgG<sub>4</sub>-АБ относится IgG<sub>4</sub>-ассоциированный склерозирующий холангит (IgG<sub>4</sub>-СХ), который характеризуется лимфоплазмочитарной инфильтрацией и фиброзом желчных протоков [9, 54]. Эти патологические изменения приводят к формированию билиарных стриктур и развитию механической желтухи [9, 54]. Распространенность IgG<sub>4</sub>-СХ в азиатской популяции составляет 2 случая на 100 000 человек [33].

Согласно классификации Nakazawa T. и соавт. (2012 г.), выделяют четыре типа IgG<sub>4</sub>-СХ в зависимости от холангиографической картины [42]. Наиболее распространен первый тип (65% случаев), при котором обнаруживается сужение дистальной части общего желчного протока [42, 55]. Эти изменения могут имитировать опухоль головки поджелудочной железы, псевдотуморозный панкреатит и холангиокарциному (ХК) [42]. При втором типе характерно появление мультифокальных стриктур внутрипеченочных желчных протоков, что требует проведения дифференциальной диагностики с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) [42]. Третий тип проявляется сужением дистальной части холедоха и области конfluence. Четвертый тип отличается сужением желчных протоков, ограниченными воротами печени [5, 42]. Эти типы IgG<sub>4</sub>-СХ имитируют изменения, характерные для ХК [5]. Таким образом, дифференциальная диагностика оказывается затруднительной.

Также актуальной проблемой является высокая частота обострений IgG<sub>4</sub>-СХ. У 30–50% пациентов наблюдаются обострения IgG<sub>4</sub>-СХ после прекращения

терапии глюкокортикостероидами (ГКС) [85, 118]. Однако, факторы риска рецидива IgG<sub>4</sub>-СХ окончательно не определены [54].

Таким образом, подробное изучение клинического течения, прогноза и факторов риска рецидивов IgG<sub>4</sub>-СХ, а также разработка высокоспецифичных и чувствительных диагностических маркеров являются актуальными направлениями.

### **Степень разработанности темы исследования**

Активное изучение IgG<sub>4</sub>-СХ началось в последние два десятилетия [89]. Согласно исследованию, из 323 пациентов, перенесших хирургические вмешательства по поводу предполагаемой ХК проксимальных внепеченочных желчных протоков, у 50 пациентов (15%) было обнаружено доброкачественное заболевание, из них у 42% (n=21) пациентов был установлен IgG<sub>4</sub>-СХ [67]. Иммуноглобулин G<sub>4</sub> (IgG<sub>4</sub>) в крови может быть повышен при разных заболеваниях, в том числе при ХК, раке поджелудочной железы и ПСХ [5, 53, 87, 97]. Для дифференциальной диагностики с ХК используют определение уровня IgG<sub>4</sub> в сыворотке крови с пороговым значением 2,07 г/л, которое, по данным авторов, показало 100% специфичность [53]. Использование пороговых значений IgG<sub>4</sub> сыворотки 1,40 г/л и 1,77 г/л позволяли дифференцировать IgG<sub>4</sub>-СХ и ПСХ с чувствительностью 90% и 91,5% и специфичностью 85% и 87,6% соответственно [4, 53, 109]. Таким образом, одним из основных направлений исследований IgG<sub>4</sub>-СХ является поиск дополнительных диагностических маркеров.

Исходы и прогноз заболевания малоизучены. В течение 19-летнего периода проводилось исследование, в котором участвовали 89 пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ [3, 114]. За время наблюдения было зафиксировано 10 летальных исходов [3, 114]. Причинами смерти стали: холангиокарцинома (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 [3, 114]. Медиана времени от постановки диагноза IgG<sub>4</sub>-СХ до смерти составила 6,5 лет (диапазон 1,2–11,3 лет) [3, 114].

Согласно исследованиям, к предполагаемым предикторам обострения относятся поражения внутрипеченочных и проксимальных внепеченочных желчных протоков, внебилиарные поражения, повышенный уровень IgG<sub>4</sub> в крови и отсутствие его нормализации после проведенного лечения [54]. Кроме того, выявлено, что рецидивы IgG<sub>4</sub>-СХ могут повышать риск развития злокачественных опухолей [75, 107].

Таким образом, выявление факторов риска рецидивов и их влияния на долгосрочный прогноз заболевания является важной задачей для улучшения ведения пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ и предотвращения потенциальных осложнений.

### **Цель и задачи исследования**

Изучить клинические варианты течения IgG<sub>4</sub>-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 IgG<sub>4</sub>-СХ.
2. Сравнить клинические, анамнестические, лабораторно-инструментальные характеристики пациентов с IgG<sub>4</sub>-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 IgG<sub>4</sub>-СХ.
5. Создать модель дифференциальной диагностики между IgG<sub>4</sub>-СХ и ПСХ.
6. Определить частоту развития осложнений и исходы при IgG<sub>4</sub>-СХ.
7. Определить факторы риска развития рецидивов у пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ.

## Научная новизна

По результатам проведенного исследования выявлены и систематизированы клинические варианты течения IgG<sub>4</sub>-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 IgG<sub>4</sub>-СХ, установлены наиболее значимые: наличие экстрабилиарных поражений, локализация стриктур выше уровня конfluence, предшествующие хирургические вмешательства и повышенный уровень IgG<sub>4</sub> в сыворотке крови. Подчеркнута важность своевременной диагностики для предотвращения рецидивов. В рамках сравнительного анализа клинических, анамнестических и лабораторно-инструментальных параметров у пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ и ПСХ разработана математическая модель для дифференциальной диагностики этих заболеваний.

## Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование расширяет как теоретические, так и практические представления о IgG<sub>4</sub>-СХ. Были проанализированы и подробно описаны различные клинические варианты течения IgG<sub>4</sub>-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), IgG<sub>4</sub>, а также соотношения IgG<sub>4</sub>/IgG в сыворотке крови для дифференциальной диагностики IgG<sub>4</sub>-СХ и ПСХ. Полученные данные были использованы для создания диагностической модели дифференциальной диагностики IgG<sub>4</sub>-СХ и ПСХ, что может быть интегрировано в клиническую практику для оптимизации обследования пациентов со стриктурами желчных протоков. Также определены предикторы рецидивов IgG<sub>4</sub>-СХ, что позволит

идентифицировать пациентов с высоким риском рецидива и разработать соответствующую тактику ведения.

### **Методология и методы исследования**

В рамках данного исследования был проведен комплексный анализ двух групп пациентов: 33 пациента с IgG<sub>4</sub>-СХ и 67 пациентов с ПСХ. Проведено изучение анамнеза и клинической картины заболеваний, выполнялась оценка лабораторных показателей: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), общий и прямой билирубин, щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), общий белок, альбумин, онкомаркер СА19-9, IgG и IgG<sub>4</sub>). Инструментальная диагностика включала комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, УЗИ слюнных желез, щитовидной железы, эндосонографию панкреатобилиарной зоны, магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости, магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХПГ), компьютерную томографию (КТ) органов грудной полости, брюшной полости и забрюшинного пространства. У 69 пациентов проведена биопсия печени с последующим гистологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) исследованием с использованием антител к IgG<sub>4</sub>, IgG и CD138. Наблюдение за пациентами осуществлялось в динамике с контролем лабораторных показателей и результатов инструментальных исследований через 1, 3, 6, 12 месяцев после начала наблюдения, а затем ежегодно. Обработка полученных данных осуществлялась с применением современных статистических методов: логистической регрессии, анализа ROC-кривых и дискриминантного анализа.

## 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 IgG<sub>4</sub>-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 проведен анализ литературы, связанной с исследуемой тематикой, подготовлены литературный обзор 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.

## Положения, выносимые на защиту

1. Полученные пороговые значения IgG, IgG<sub>4</sub>, а также соотношение IgG<sub>4</sub>/IgG в сыворотке крови могут использоваться в дифференциальной диагностике ПСХ и IgG<sub>4</sub>-СХ.
2. Полиорганность, наличие внутрипеченочных и проксимальных внепеченочных билиарных стриктур, ранее проведенные хирургические вмешательства у пациентов с внепеченочными билиарными стриктурами, исходный уровень IgG<sub>4</sub> в крови  $\geq 2,24$  г/л и задержка в диагностике на  $\geq 17$  месяцев могут повышать риск развития рецидива IgG<sub>4</sub>-СХ.
3. Чрескожная пункционная биопсия печени нередко оказывается неинформативной для диагностики IgG<sub>4</sub>-СХ, что подчеркивает необходимость

использования комплексного анализа с учетом клинических и лабораторно-инструментальных данных.

4. У пациентов с IgG<sub>4</sub>-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 IgG<sub>4</sub>-СХ и ПСХ необходимо учитывать полиорганность поражения и более поздний возраст дебюта заболевания у пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ. Для IgG<sub>4</sub>-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 (комплексное УЗИ органов брюшной полости, слюнных желез, щитовидной железы, эндосонография панкреатобилиарной зоны, МРТ органов брюшной полости, МРХПГ, КТ органов грудной полости, брюшной полости и забрюшинного пространства), 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 IgG, IgG<sub>4</sub>, соотношения IgG<sub>4</sub>/IgG сыворотки применялся метод анализа ROC-кривых; с помощью дискриминантного анализа разработана математическая модель, позволяющая классифицировать IgG<sub>4</sub>-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 сывороточного IgG<sub>4</sub>). 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; XXXIX Всероссийская научно-практическая монотематическая конференция «Pancreas 2021. Заболевания поджелудочной железы и желчевыводящей системы; 125 Осенняя сессия Национальной школы гастроэнтерологии, гепатологии РГА; Международная конференция Корейской панкреатобилиарной ассоциации (IC-KPBA 2022).

Работа автора была отмечена наградой «Победитель в постерной сессии» на 27 Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе 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).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ: 1 статья в рецензируемых журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ 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.

### **Благодарности**

Автор выражает благодарность старшему научному сотруднику, врачу по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, кандидату медицинских наук Сергеевой О.Н. за ее большой профессиональный вклад на этапе анализа результатов лучевых методов исследования, а также в подготовке фотографий КТ и МРТ; кандидату медицинских наук, врачу-патологоанатому Некрасовой Т.П. за ее значительный вклад на этапе анализа морфологического исследования биопсийного материала и подготовки фотографий микропрепаратов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В 2001 г. Nakazawa T. и соавт. описали серию клинических случаев, которые были расценены как ПСХ с атипичными проявлениями, ассоциированными с хроническим панкреатитом [21]. Результаты их наблюдений указывали на более благоприятное течение данного варианта холангита и эффективность терапии ГКС у этих пациентов, в отличие от классической формы ПСХ [21]. Исходя из этих данных, было предложено наличие особой формы склерозирующего холангита с аутоиммунным механизмом развития, аналогичным аутоиммунному панкреатиту (АИП) 1 типа [21]. В 2004 году Zen Y. и соавт. впервые ввели термин «IgG<sub>4</sub>-ассоциированный склерозирующий холангит», отнеся его к билиарным проявлениям IgG<sub>4</sub>-АБ [76]. При IgG<sub>4</sub>-СХ IgG<sub>4</sub>-позитивные плазматические клетки инфильтрируют внутripеченочные и внепеченочные желчные протоки, что приводит к развитию муарового (вихревидного) фиброза и формированию билиарных стриктур [78, 93]. До 72% – 95% случаев IgG<sub>4</sub>-СХ сочетается с АИП 1 типа [32, 41, 53]. В 2008 г. на основе критериев HISORt, разработанных для АИП 1 типа, были предложены диагностические критерии для IgG<sub>4</sub>-СХ [80]. Позже группа японских ученых создала диагностические критерии для определения вероятности наличия IgG<sub>4</sub>-СХ [30]. В 2019 г. Американская коллегия ревматологов и Европейская лига по борьбе с ревматизмом предложили диагностические критерии IgG<sub>4</sub>-АБ, основанные на подсчете баллов в зависимости от степени достоверности диагностических признаков [112].

Исследования, посвященные эпидемиологическим аспектам IgG<sub>4</sub>-СХ, ограничены, и основной объем данных был получен из исследований, касающихся АИП 1 типа. Согласно анализу демографических данных, наибольшая частота случаев IgG<sub>4</sub>-СХ наблюдается среди мужчин старше 60 лет: соотношение мужчин к женщинам составляет 4:1, при этом медиана возраста пациентов равна 66,2 года [19, 32]. Однако были зафиксированы случаи проявления болезни у пациентов более молодого возраста, и диапазон описанных случаев по возрасту варьирует от 23 до 88,5 лет [32, 118].

## 1.1 Этиология и патогенез

Причина развития IgG<sub>4</sub>-СХ до сих пор остается неизвестной. Предполагается, что на процесс могут влиять как эндогенные факторы (аутоантигены, генетические факторы, изменения микробиоты), так и экзогенные (неблагоприятные факторы окружающей среды, бактерии, вирусы), которые способствуют активации врожденной иммунной системы [69].

Современные исследования подтверждают значительную роль аутоиммунного воспаления в патогенезе IgG<sub>4</sub>-АБ. У пациентов с данной патологией были выявлены антитела против таких белков, как галектин-3, ламинин 511-Е8, прогибитин 1 и аннексин А11 [20, 64, 91, 105]. Однако специфические аутоантитела для развития IgG<sub>4</sub>-СХ до сих пор не были идентифицированы. В некоторых исследованиях также установлена связь между аллергическими реакциями и развитием IgG<sub>4</sub>-АБ. Например, у 44% (n=20) пациентов с АИП 1 типа в анамнезе наблюдались такие заболевания, как бронхиальная астма (n=3), аллергический ринит (n=11), атопический дерматит (n=5), гиперсенситивный пневмонит (n=1), а также чаще регистрировалась аллергия на лекарственные препараты (n=2) [16]. Кроме того, у 60% (n=12) пациентов было зафиксировано повышение иммуноглобулина Е (IgE) в крови [16].

Также ведется исследование генетических факторов. В крупном исследовании, включавшем 835 пациентов с IgG<sub>4</sub>-АБ, были ассоциированы с развитием заболевания гены HLA-DRB1 и FCGR2B [70]. Особенно значимым оказался аллель HLA-DRB1\*04:06, который влияет на презентацию антигенов Т-лимфоцитами и может способствовать нарушению иммунной толерантности, стимулируя продукцию специфических иммунных клеток и антител, включая IgG<sub>4</sub> [70]. Ген FCGR2B кодирует Fcγ-рецептор IIВ, экспрессирующийся на поверхности В-лимфоцитов и моноцитов [113]. Этот рецептор связывается с Fc-фрагментом IgG, снижая активацию и пролиферацию иммунных клеток, и таким образом, варианты гена FCGR2B могут ослаблять ингибирующее воздействие на иммунный ответ и повышать восприимчивость к аутоиммунным заболеваниям [70, 113].

Исследования также указывают на влияние кишечной микробиоты на развитие IgG<sub>4</sub>-СХ. Установлено уменьшение альфа-разнообразия микробиоты при IgG<sub>4</sub>-СХ, а также качественные отличия микробиоты в сравнении с ПСХ [17]. Например, при IgG<sub>4</sub>-СХ наблюдается значительное снижение количества бактерий рода *Blautia* [17].

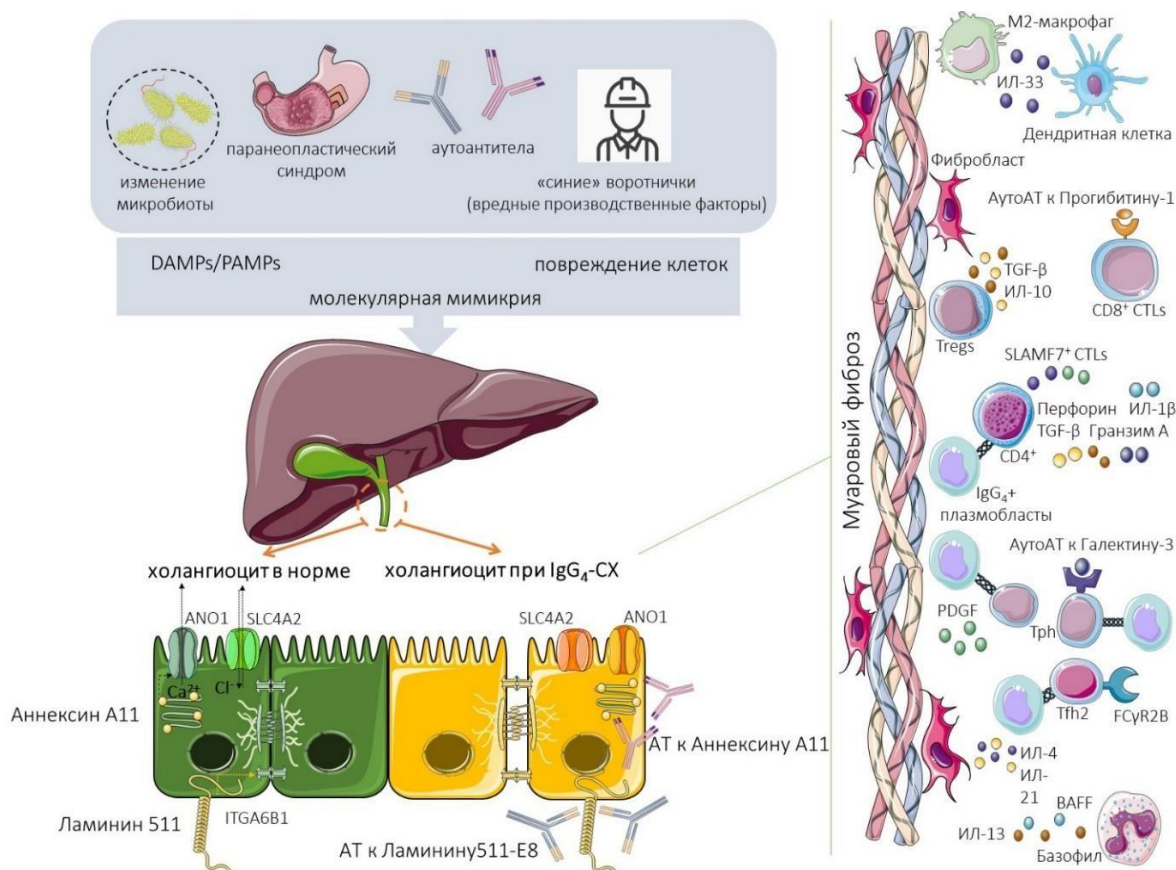
Отдельно подчеркивается влияние вредных производственных факторов на повышение риска развития IgG<sub>4</sub>-СХ. У людей, работающих с промышленными газами, пылью и неорганическими веществами на протяжении более одного года, риск развития IgG<sub>4</sub>-СХ и АИП 1 типа был значительно выше по сравнению с теми, чья работа была связана только с офисной деятельностью (ОШ=3,66; 95% ДИ: 2,18–6,13;  $p < 0,0001$ ) [24].

Таким образом, патогенез IgG<sub>4</sub>-СХ можно представить следующим образом. Промышленные вредные вещества, аутоантигены, молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMPs – Damage-Associated Molecular Patterns), и молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами (PAMPs – Pathogen-Associated Molecular Patterns), которые могут выделяться злокачественными клетками и измененным микробиомом, действуют как потенциальные этиологические факторы через механизмы молекулярной мимикрии, а также вызывают прямое повреждение клеток [69].

После активации врожденной иммунной системы происходит дисрегуляция адаптивной иммунной системы. Олигоклональные IgG<sub>1</sub><sup>+</sup> и IgG<sub>4</sub><sup>+</sup> плазмобласты производят аутоантитела против аннексина А11, ламинина 511-Е8, галектина-3 и прогибитина 1 [20, 64, 91, 105]. Аутоантитела против аннексина А11 нарушают работу защитного бикарбонатного слоя, блокируя перемещение ионов Cl<sup>-</sup> через аноктамин-1 (ANO1) к апикальной мембране холангиоцита [20]. Аутоантитела против ламинина 511-Е8 препятствуют его связыванию с мембранными рецепторами (ITGA6B1), нарушая барьерную функцию холангиоцитов [91]. Роль аутоантител против галектина-3 и прогибитина 1 остается не до конца изученной, но предполагается, что они могут участвовать в регуляции функций В- и Т-лимфоцитов [64, 105].

Олигоклональные IgG<sub>4</sub><sup>+</sup> плазмобласты могут поддерживать иммунную дисрегуляцию за счет стимуляции и реактивации олигоклональных CD4<sup>+</sup> SLAMF7<sup>+</sup> цитотоксических Т-лимфоцитов, что способствует формированию муарового фиброза посредством секреции фактора роста тромбоцитов (PDGF – platelet-derived growth factor).

Предполагаемая схема патогенеза IgG<sub>4</sub>-СХ представлена на Рисунке 1<sup>1</sup>.



ANO1 – аноктамин-1; BAFF – фактор активации В-клеток; CD4 – кластер дифференцировки 4; CTLs – цитотоксические Т-лимфоциты; DAMPs – молекулярные паттерны, связанные с повреждением; PAMPs – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны; FCγR2B – Fc-фрагмент IgG-рецептора IIb; ITGA6B1 – интегрин α6β1; SLAMF7 – 7-й член семейства сигнальных молекул активации лимфоцитов; PDGF – фактор роста тромбоцитов; SLC4A2 – 2-й член семейства переносчиков растворителей; Tfh – фолликулярные Т-хелперы 2; TGF-β – трансформирующий фактор роста-β; Trh – периферические Т-хелперные клетки; Tregs – регуляторные Т-клетки

Рисунок 1 – Схема патогенеза IgG<sub>4</sub>-ассоциированного склерозирующего холангита [5, 69]

<sup>1</sup> Рисунок создан с использованием материала smart servier medical art (<https://smart.servier.com>).

## 1.2 Диагностические критерии

Существует несколько диагностических критериев для IgG<sub>4</sub>-СХ: критерии HISORt, разработанные гастроэнтерологами из Клиники Мейо в 2008 г. (Таблица 1) [80], а также обновленные диагностические критерии IgG<sub>4</sub>-СХ, предложенные рабочей группой Комитета по исследованию IgG<sub>4</sub>-АБ и Комитета по исследованию труднодиагностируемых заболеваний печени и билиарного тракта в 2012 г. (Таблица 2) [2, 13, 42]. Диагностические критерии основываются на данных гистологического исследования и визуализирующих методов диагностики, повышении уровня IgG<sub>4</sub> в сыворотке крови, а также на оценке вовлечения других органов и реакции на стероидную терапию [13].

Таблица 1 – Диагностические критерии HISORt IgG<sub>4</sub>-ассоциированного склерозирующего холангита [61, 80]

Критерий	Характеристика
Histology (гистологическое исследование)	Лимфоплазмочитарный инфильтрат с содержанием не менее 10 IgG <sub>4</sub> -позитивных клеток в поле зрения при большом увеличении в стенке и по периферии желчного протока, ассоциированный с облитерирующим флебитом и муаровым фиброзом
Imaging (результаты лучевых методов диагностики)	Одна или несколько стриктур внутripеченочных, проксимальных внепеченочных желчных протоков или интрапанкреатической части общего желчного протока, а также мигрирующие стриктуры желчных протоков
Serology (определение IgG <sub>4</sub> сыворотки)	Повышенный уровень IgG <sub>4</sub> в сыворотке крови
Other organ involvement, (вовлечение других органов)	Поджелудочная железа (типичные холангиографические или гистологические признаки АИП 1 типа), забрюшинная клетчатка (ретроперитонеальный фиброз), почки, слюнные и слезные железы
Response to therapy (ответ на терапию глюкокортикостероидами)	Нормализация активности печеночных ферментов или обратное развитие стриктуры

Согласно данным критериям для установления «определенного диагноза» необходимо наличие либо H-критерия, либо S-критерия в сочетании с I-критерием. «Вероятный диагноз» ставится при соответствии двух из следующих критериев: S-

критерий, О-критерий, частичное соответствие Н-критерию или частичное соответствие I-критерию. Пациентам с «вероятным диагнозом» возможно назначение ГКС. Если в результате они соответствуют Rt-критерию, диагноз становится «определенный».

Таблица 2 – Японские диагностические критерии IgG<sub>4</sub>-ассоциированного склерозирующего холангита [30]

Критерий	Характеристика
Инструментальные методы визуализации билиарного тракта	Диффузное или сегментарное сужение внутрипеченочных протоков в сочетании с утолщением стенки протоков
Серологическое исследование	IgG <sub>4</sub> в сыворотке крови >1,35 г/л
Вовлечение других органов	АИП 1 типа, дакриoadенит/сиалоаденит; ретроперитонеальный фиброз
Результаты гистологического исследования	а) Выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация и фиброз; б) Инфильтрация $\geq 10$ IgG <sub>4</sub> + плазмочитов (x400); в) Муаровый фиброз; г) Облитерирующий флебит
Положительный ответ на терапию ГКС	В случаях, когда детальное обследование, включающее эндоскопическую биопсию желчных протоков и эндоскопическую эндосонографию с тонкоигольной аспирационной биопсией, не позволяет установить диагноз, возможно назначение пробного курса ГКС при условии надежного исключения рака поджелудочной железы и желчных протоков

Согласно японским критериям, «определенный диагноз» устанавливается при соблюдении одного из следующих условий: наличие критериев 1+3; или 1+2+4 а, b; или 4 а, b, c; или 4 а, b, d. «Вероятный диагноз» ставится при сочетании критериев 1+2 вместе с наличием положительного эффекта от терапии ГКС. «Предполагаемый диагноз» выдвигается при наличии критериев 1+2.

### 1.3 Клинические проявления

Клинические проявления IgG<sub>4</sub>-СХ зависят от локализации, протяженности и степени сужения пораженных желчных протоков. Наиболее типичными симптомами являются обструктивная желтуха (35% – 77%), снижение массы тела

(53% – 59%), кожный зуд (13%), умеренная абдоминальная боль (11% – 26%) [32, 77, 81]. Лихорадка наблюдается у пациентов на фоне развития вторичного инфекционного холангита после хирургических вмешательств (стентирование протоков, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ)) [112]. Описаны единичные случаи билиарного цирроза и его осложнений [106, 121]. У четверти пациентов симптомы отсутствовали, и IgG<sub>4</sub>-СХ выявлялся случайно в ходе лабораторных и инструментальных исследований [32, 81]. При сопутствующем АИП 1 типа у пациентов отмечались проявления экзокринной (53%) и эндокринной (37%) недостаточности поджелудочной железы [118]. Кроме того, IgG<sub>4</sub>-СХ часто ассоциируется с другими проявлениями IgG<sub>4</sub>-АБ, такими как тубулоинтерстициальный нефрит (5%), дакриoadенит (15%), сиалоаденит (26%), ретроперитонеальный фиброз (5%), медиастинальная и аксиллярная лимфоаденопатия (5% и 8% соответственно) [19].

#### 1.4 Лабораторная диагностика

Лабораторные изменения показателей крови у пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ неспецифичны. В биохимическом анализе крови наблюдаются повышения уровней ЩФ, ГГТП, общего и прямого билирубина, а также умеренное увеличение АЛТ и АСТ [54, 77].

У 75% – 90% пациентов уровень IgG<sub>4</sub> сыворотки превышал 1,35 г/л [51, 53, 93]. Повышение IgG<sub>4</sub> в сыворотке выше 5 г/л имеет высокую специфичность (100%), но такие значения встречаются редко (чувствительность – 42%) [109]. Повышенный уровень сывороточного IgG<sub>4</sub> отмечается также у 9% – 22% пациентов с ПСХ и 8% – 14% – с ХК [53, 87, 97]. В дополнение к определению порогового значения IgG<sub>4</sub> для дифференциальной диагностики в ряде исследований также проводился анализ других фракций IgG. Так, было выявлено, что повышение уровня иммуноглобулина G<sub>1</sub> (IgG<sub>1</sub>) до 8,2±2,6 г/л является характерным лабораторным признаком для ПСХ [79]. Кроме того, было установлено, что иммуноглобулин G<sub>2</sub> (IgG<sub>2</sub>) был выше при IgG<sub>4</sub>-СХ и АИП 1 типа по сравнению с

изолированным (без IgG<sub>4</sub>-СХ) АИП 1 типа или ПСХ (положительная прогностическая ценность достигала 91%) [86].

В ходе исследования Liming Tan и соавт. было установлено, что у 40% (n=18) пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ выявлялись антинуклеарные антитела, у 7% (n=3) – антитела к антигенам цитоплазмы нейтрофилов, а у 2% (n=1) – антитела к митохондриям. Антитела к гладкой мускулатуре не были обнаружены [115].

С учетом высокой частоты очаговых форм IgG<sub>4</sub>-АБ большое значение имеет проведение дифференциальной диагностики с новообразованиями желчных протоков и поджелудочной железы. При этом следует отметить, что повышение онкомаркера СА19-9 наблюдалось в 51% (n=23) случаев IgG<sub>4</sub>-СХ (153,30±292,36 Ед/мл), в то время как у пациентов с ПСХ повышение этого онкомаркера отмечено лишь в 12,5% (n=10) случаев (46,97±97,43 Ед/мл) [115]. Значительное увеличение СА19-9 наблюдалось у 92,68% (n=38) пациентов с раком желчных протоков (329,25±383,91 Ед/мл) и 90,38% (n=47) – с раком поджелудочной железы (527,27±467,92 Ед/мл) [115].

Отдельного внимания заслуживает описание ПСХ с повышенным уровнем IgG<sub>4</sub> в сыворотке [97]. ПСХ – хроническое прогрессирующее заболевание печени, которое характеризуется деструктивным воспалением и фиброзом в желчных протоках, что может привести к билиарным стриктурам, вторичному билиарному циррозу, портальной гипертензии и печеночной недостаточности [1, 11, 45, 82]. Распространенность ПСХ, по разным источникам, составляет 1–16 случаев на 100 000 человек [104]. Согласно исследованиям, 10% – 27% пациентов с диагнозом ПСХ имели повышенный уровень сывороточного IgG<sub>4</sub> [97]. У 20% пациентов также наблюдалась лимфоплазмоцитарная инфильтрация с увеличением количества IgG<sub>4</sub>-положительных плазмоцитов в желчных протоках и ткани печени [97]. Сопутствующее поражение поджелудочной железы при ПСХ встречается редко (менее 5% случаев) и обычно связано с ятрогенными факторами, такими как прием азатиоприна (лекарственный острый панкреатит) или хирургическими вмешательствами на желчных протоках [29]. В некоторых исследованиях сообщается, что ПСХ с повышенным уровнем IgG<sub>4</sub> протекает более агрессивно по

сравнению с ПСХ с нормальным уровнем сывороточного IgG<sub>4</sub> [50, 103]. При данном фенотипе ПСХ дифференциальная диагностика с IgG<sub>4</sub>-СХ затруднена.

### 1.5 Инструментальная диагностика

При УЗИ органов брюшной полости у пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ обнаруживается утолщение стенки общего желчного протока за счет гипоехогенного слоя или равномерное утолщение при сохранении структуры слоев [63]. В случаях сопутствующего АИП 1 типа может быть заметно диффузное увеличение поджелудочной железы или изменение дольчатого рисунка ее паренхимы [22]. Внутривнутрипротоковое УЗИ может выявить признаки, позволяющие отличить IgG<sub>4</sub>-СХ от ХК. Например, циркулярное симметричное утолщение стенки желчного протока с ровными внешним и внутренним краями, а также утолщение стенки >0,8 мм вне зоны стеноза характерно для IgG<sub>4</sub>-СХ (чувствительность и специфичность 95% и 91% соответственно) [52].

К КТ-признакам IgG<sub>4</sub>-СХ относят циркулярное утолщение стенок желчного протока с ровными контурами просвета, равномерное накопление стенкой контрастного вещества в артериальной фазе, а также вовлечение интрапанкреатической части общего желчного протока и воронкообразное сужение проксимальной его части [36]. Для IgG<sub>4</sub>-СХ характерно равномерное однослойное накопление контраста стенкой, в отличие от симптома «двойного контура протока» при ХК [36].

При МРТ типичными признаками IgG<sub>4</sub>-СХ являются концентрическое сужение просвета желчных протоков с гомогенным сигналом от стенок на T1- и T2-взвешенных изображениях [34]. Для ПСХ характерны короткие, «четкообразные» стриктуры с дивертикулоподобными выпячиваниями протоков [29]. Увеличение толщины стенки общего желчного протока >2,5 мм по данным МРТ рекомендуется использовать в качестве диагностического маркера при дифференциальной диагностике IgG<sub>4</sub>-СХ и ПСХ [34]. В портальную венозную или

отсроченную фазы желчные протоки изо- или гиперинтенсивны по сравнению с паренхимой печени [34, 66, 108].

ЭРХПГ также имеет высокую диагностическую ценность, позволяя оценить длинные сегментарные стриктуры и провести взятие материала для цитологических и гистологических исследований [52]. Сравнительная характеристика IgG<sub>4</sub>-СХ, РСХ и ХК представлена в Таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика диагностических признаков IgG<sub>4</sub>-ассоциированного склерозирующего холангита, первичного склерозирующего холангита и холангиокарциномы [5]

Критерий	IgG <sub>4</sub> -СХ	РСХ	ХК
Распространенность	2/100.000 [33]	1-16/100.000 [104]	5,9/100.000 [27]
Возраст (лет)	50–60 [93]	25–45 [13]	50–70 [111]
Пол (м:ж)	4–8:1 [77]	2:1 [59]	1.5:1 [23]
Основные клинические проявления	желтуха, значительная потеря веса, боль в эпигастрии [93]	до 50% бессимптомное течение, желтуха, кожный зуд [45]	на ранних стадиях отсутствие симптоматики, особенно при внутрипеченочной ХК; безболевая желтуха у 90% пациентов с внепеченочной ХК [26]
Внебилиарные проявления	АИП 1 типа (до 90%), системная лимфаденопатия, сиалоаденит, ретроперитонеальный фиброз [93]	50–80% ВЗК [45] (85–90% – ЯК; 10–15% -БК)	метастазы
IgG <sub>4</sub> сыворотки	74–90% [109]	9–22% [97]	8–22% [53, 87]
СА 19-9	51%; 153–292 Ед/мл [115]	12%; 47–97 Ед/мл [115]	93%; 329–384 Ед/мл [115]
pANCA	7%(46)	61%(46)	-
Морфологические изменения	лимфоплазмоцитарная инфильтрация (>10 IgG <sub>4</sub> <sup>+</sup> плазматиков, IgG <sub>4</sub> /IgG>0,40), муаровый фиброз, облитерирующий флебит [92]	перипортальный склероз, фиброз в виде «луковой шелухи» [92]	дисплазия, неоплазия билиарного эпителия, атипичные клетки [92]

## Продолжение Таблицы 3

IgG <sub>4</sub> <sup>+</sup> плазматические клетки при ИГХ- исследовании	50–90% [93]	5–25% [97]	25% (n=4) [90]
IgG <sub>4</sub> /IgG при ИГХ- исследовании	>0,40 [93]	-	-
Ответ на ГКС	быстрый, отчетливый в начальной стадии [56, 77]	Нет [104]	-
Прогноз	Благоприятный [77, 93]	прогрессирующее заболевание, зависит от ответа на прием УДХК [13]	через 5 лет после постановки диагноза выживаемость составляет от 7% до 20% [27]
Примечание: IgG <sub>4</sub> -СХ – IgG <sub>4</sub> -склерозирующий холангит; ПСХ – первичный склерозирующий холангит; ХК – холангиокарцинома; ГКС – глюкокортикостероиды; УДХК – урсодезоксихолевая кислота.			

### 1.6 Морфологические характеристики

Для IgG<sub>4</sub>-СХ характерны лимфоплазмочитарная инфильтрация, муаровый фиброз и облитерирующий флебит, возможно также обнаружение эозинофильной инфильтрации [54].

Для морфологического подтверждения диагноза IgG<sub>4</sub>-СХ требуется обнаружение не менее 10 IgG<sub>4</sub>-позитивных плазмоцитов при увеличении в 400 раз в образцах, взятых в ходе пункционной биопсии, либо более 50 клеток в операционном материале [37, 112]. При этом важно, чтобы отношение IgG<sub>4</sub>/IgG достигало не менее 40% [37, 112]. В то же время единичные IgG<sub>4</sub>-позитивные плазмоциты могут также обнаруживаться при ПСХ и ХК [33, 87]. Так как основные морфологические изменения локализуются глубже слизистого слоя, редко удается получить информативные образцы при внутрипротоковых методах получения материала [33]. Пункционная биопсия печени для диагностики IgG<sub>4</sub>-СХ имеет низкую (52%) чувствительность, однако специфичность составляет 96% [74]. В исследовании Naitoh I. и соавт. было отмечено, что только у 8% пациентов с вовлечением внепеченочных желчных протоков было выявлено диагностически

значимое количество IgG<sub>4</sub>-позитивных плазмоцитов, а при поражении внутрипеченочных желчных протоков – в 57% случаев [110].

Внутрипротоковая биопсия может быть полезна для выявления атипичных клеток. Однако в биоптатах желчных протоков пациентов, которым проводилось стентирование протоков, могут быть обнаружены неспецифические признаки: эрозии эпителиального слоя и воспалительные клеточные инфильтраты, которые могут существенно затруднять трактовку изменений [38, 40].

Трудности с диагностикой IgG<sub>4</sub>-СХ могут возникать при исследовании субкапсулярных игловых биоптатов печени, так как в материале зачастую отсутствуют междольковые желчные протоки с патогномичными изменениями или изменения в дистальных участках билиарного дерева минимальны и недостаточны для уверенного суждения [100].

При вовлечении дистального отдела общего желчного протока возможно проведение биопсии ампулы большого дуоденального сосочка, но этот метод имеет высокие риски развития осложнений, включая панкреатит, рецидивирующий восходящий холангит и папиллит [74].

## 1.7 Лечение

Согласно исследованиям, ГКС имеют высокую эффективность (90% – 97%) [88]. Терапию ГКС можно разделить на три этапа: индукционный, этап снижения дозы и поддерживающий [88, 93]. Стартовая дозировка ГКС составляет от 0,5 до 0,8 мг на килограмм веса в день (что соответствует 30–40 мг преднизолона), принимаемая перорально в течение 4 недель, затем следует постепенное уменьшение дозы на 5 мг каждые 1–2 недели [45, 54]. Согласно результатам исследования, средняя доза преднизолона (0,5–0,6 мг/кг) была так же эффективна, как и высокая (0,8–1 мг/кг/день), для достижения ремиссии [48]. В исследованиях наблюдаются противоречивые данные об эффективности длительной поддерживающей терапии ГКС после достижения ремиссии. В азиатских странах применяется длительная поддерживающая терапия ГКС в дозировке 2,5–7,5

мг/день на протяжении трех лет, что, согласно исследованиям, позволило снизить риск рецидивов с 58% до 23% [55, 72]. В странах Европы предпочтение отдается коротким курсам ГКС-терапии [39, 80]. Использование низких доз ГКС было рекомендовано для пациентов с рефрактерной формой заболевания или в случаях, когда болезнь рецидивирует вскоре после прекращения терапии [39, 80]. Среди возможных вариантов ответа на терапию выделяют [88]:

1) полную ремиссию: купирование клинической симптоматики, исчезновение лабораторных и рентгенологических признаков активности заболевания без необходимости в дальнейшей медикаментозной терапии;

2) частичную ремиссию: улучшение состояния без стихания воспалительных изменений, отсутствует необходимость в постоянной медикаментозной терапии;

3) неполную ремиссию: улучшение без разрешения воспалительных изменений и с постоянной потребностью в поддерживающей медикаментозной терапии;

4) рецидив: появление клинических симптомов, изменений при инструментальных и/или лабораторных исследованиях, соответствующих новому или прогрессии существующего воспалительного процесса после предыдущей успешной терапии;

5) ускользание от ответа (повторная вспышка): появление клинических симптомов, изменений при инструментальных и/или лабораторных исследованиях, соответствующих новому или прогрессии существующего воспалительного процесса во время снижения дозы стероидов, требующих увеличения дозы стероидов или дополнительной терапии.

В случае рецидива или недостаточной эффективности ГКС рекомендуется использовать иммуносупрессивные препараты [56]. В данную группу лекарственных средств включают тиопурины (азатиоприн, 6-меркаптопурин), микофенолата мофетил, метотрексат, а также ингибиторы кальциневрина (такролимус, циклоспорин А) [46, 49, 58]. При использовании иммуномодулирующих препаратов необходима одновременная стероидная

терапия для индукции ремиссии [88]. В исследовании Hart P.A. и соавт. было показано, что добавление азатиоприна было эффективным при индукции ремиссии у 56 из 68 пациентов (85%) с рецидивирующим течением и последующим поддержанием ремиссии у 86% [94]. В другом исследовании применение азатиоприна (2–2,5 мг/кг/сут) и микофенолата мофетила (1500 мг/сут) у 7 пациентов с АИП 1 типа и IgG<sub>4</sub>-СХ, перенесших один или два рецидива, показало отсутствие новых рецидивов (медиана периода наблюдения составила 6 месяцев, диапазон – 2–19 месяцев). А у двух из семи пациентов, у которых первоначально применялись низкие дозы азатиоприна (50 мг/в день) и микофенолата мофетила (1000 мг/в день), развились рецидивы [94]. Циклофосфамид и микофенолат при этом имели схожую эффективность в качестве поддерживающей терапии [35].

При неэффективности или непереносимости ГКС и стероидсберегающих препаратов рассматривается использование ритуксимаба – моноклонального антитела к антигену CD20, расположенному на лимфоцитах [47, 117]. Сохранение ремиссии через полгода после начала лечения было зарегистрировано в 88,9% случаев (95% ДИ: 80,5–93,9) [47]. Однако обострения наблюдались у 21% пациентов (95% ДИ: 10,5–40,3) в течение 10 месяцев [47]. Риск рецидива был выше при полиорганном поражении (35,9%; 95% ДИ: 17,3–60,1) [47]. На фоне терапии были отмечены инфузионные реакции (n=8), инфекционные осложнения (n=9), гипогаммаглобулинемия (n=1) и рак мочевого пузыря (n=1) [47, 69].

В 2024 г. были опубликованы результаты 3 фазы клинического исследования, демонстрирующие эффективность инебилизумаба в лечении IgG<sub>4</sub>-АБ [84]. В исследование было включено 135 пациентов с данным заболеванием. Инебилизумаб значительно снизил риск обострений (ОШ=0,13; 95% ДИ: 0,06–0,28; p<0,001) и повысил частоту полной ремиссии по сравнению с плацебо [84]. Механизм действия инебилизумаба основан на связывании с CD19 – антигеном на клеточной поверхности пре-В и зрелых В-лимфоцитов, что приводит к антителозависимому клеточному цитолизу. Профиль безопасности инебилизумаба оказался сопоставимым с плацебо. Данное исследование подчеркивает потенциал инебилизумаба как перспективного метода лечения IgG<sub>4</sub>-АБ.

## 1.8 Исходы и прогноз

С учетом высокой терапевтической эффективности ГКС прогноз у пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ является благоприятным. У 10% – 25% пациентов с IgG<sub>4</sub>-АБ возможно возникновение спонтанной ремиссии [116]. Отдаленные прогнозы остаются недостаточно изученными. В 4,5% – 7,5% случаев зарегистрировано развитие билиарного цирроза печени [114], а также описаны редкие случаи возникновения портальной гипертензии [121].

Отмечается повышение риска развития холелитиаза и вторичного холангита у пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ, перенесших стентирование и дренирование желчных протоков в дебюте заболевания. В исследовании Miyazawa M. и соавт. из 28 пациентов, которым было выполнено стентирование перед приемом ГКС, у 4,3% (n=3) развился холелитиаз, а у пациентов без предварительного стентирования данного осложнения не наблюдалось (n=41) [95]. Развитие вторичного холангита наблюдалось только у пациентов, перенесших стентирование без последующей терапии ГКС (10% vs 0%) (лог-ранговый тест p=0,0278).

По данным исследования Kubota K. и соавт., в которое было включено 924 пациента с IgG<sub>4</sub>-СХ, у 15% пациентов (139 из 924) были зафиксированы случаи злокачественных новообразований [107]. У 60% (n=83) пациентов злокачественное новообразование было диагностировано после выявления IgG<sub>4</sub>-СХ, до верификации IgG<sub>4</sub>-СХ – 34,5% (n=48), во время постановки диагноза или в течение первых трех месяцев после него – 13% (n=18) [107]. У пациентов, у которых злокачественное новообразование было диагностировано раньше, чем IgG<sub>4</sub>-СХ, наиболее частой локализацией была толстая кишка (27%; 13 из 48) и мочевыводящие пути (25%; 12 из 48) [107]. В случаях синхронного выявления злокачественного новообразования вместе с IgG<sub>4</sub>-СХ, наиболее часто диагностировали рак верхних отделов желудочно-кишечного тракта (33%; 6 случаев из 18 пациентов) [107]. При обнаружении рака после установления диагноза IgG<sub>4</sub>-СХ чаще встречались злокачественные новообразования мочевыводящей системы (36%; 30 из 83 больных), желудка и двенадцатиперстной

кишки (34%; 28 из 83) и толстой кишки (28%; 28 из 83) [107]. Рак поджелудочной железы был диагностирован в течение 10 лет после выявления IgG<sub>4</sub>-СХ, а рак желчных протоков – в течение 2 лет [107]. В целом, стандартизованное отношение заболеваемости (SIR) для злокачественных новообразований после постановки диагноза IgG<sub>4</sub>-СХ составило 12,68 [107]. Показатели SIR для рака желчевыводящих путей и поджелудочной железы составили 27,35 и 18,43 соответственно [107]. В другом ретроспективном исследовании SIR рака поджелудочной железы и желчных протоков составил 10,30 и 8,88 соответственно [75]. Риск развития злокачественных новообразований был высок в течение первого года и спустя 5 лет после постановки диагноза IgG<sub>4</sub>-СХ, SIR составил 2,58 и 2,44 соответственно [55, 75]. Согласно результатам исследования Kubota К. и соавт., рецидив рассматривался как фактор риска для развития опухолей у пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ [107]. Кумулятивная выживаемость была статистически значимо выше у пациентов, получавших поддерживающую стероидную терапию ( $p < 0,001$ ) [107].

Некоторые исследователи отмечают потенциальную связь между IgG<sub>4</sub>-АБ и развитием лимфом. В исследовании Matsuo Т. и соавт. период между первичной диагностикой IgG<sub>4</sub>-АБ и последующим выявлением лимфомы варьировался от 2 до 18 лет, с медианой 4 года [43]. Наиболее распространенным типом лимфомы у пациентов с IgG<sub>4</sub>-АБ является диффузная В-крупноклеточная лимфома, диагностированная у 83,3% (10 из 12) исследованных пациентов [43]. Лимфопролиферативные заболевания наблюдались у пациентов с различными клиническими вариантами IgG<sub>4</sub>-АБ, включая панкреатит, холангит, склерозирующий сиаладенит (с сопутствующим склерозирующим дакриoadенитом либо без него), простатит [43]. Эти данные свидетельствуют о необходимости длительного наблюдения за пациентами с IgG<sub>4</sub>-АБ для своевременного выявления подобных осложнений. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения механизмов развития лимфопролиферативных заболеваний и злокачественных опухолей, а также для разработки оптимальных стратегий мониторинга и профилактики.

Таким образом, доступная информация о клиническом течении, прогнозе и исходах, факторах риска рецидивов, а также о тактике ведения пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ недостаточно исследована и противоречива. В ходе нашего исследования проводилось длительное наблюдение за группой пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ, что позволило глубже понять особенности течения заболевания. Также было выполнено сравнение клинико-anamнестических данных и результатов лабораторных и инструментальных исследований у пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ и ПСХ. Это позволило разработать алгоритм дифференциальной диагностики.

## ГЛАВА 2. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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.

### 2.1 Дизайн исследования

Проведено одноцентровое динамическое двунаправленное наблюдательное исследование, в котором участвовали пациенты в возрасте 18 лет и старше с верифицированным IgG<sub>4</sub>-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; заведующая отделением – к.м.н. М. С. Жаркова) [12].

Перед включением в исследование каждый пациент подписал информированное согласие. Критерии для участия включали наличие подтвержденных диагнозов IgG<sub>4</sub>-СХ и ПСХ, установленных после детального анализа клинических и лабораторных данных, результатов лучевых методов исследования желчевыводящих путей (УЗИ, МРТ органов брюшной полости, МРХПГ, КТ, эндо-УЗИ, ЭРХПГ), а также данных морфологического исследования печени. Критерии невключения: 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, которая включала сбор жалоб и анамнеза, осмотр пациента и проведение лабораторных анализов. Кроме того, выполнялись инструментальные исследования: комплексное УЗИ органов брюшной полости, слюнных желез, щитовидной железы, эндосонографию

панкреатобилиарной зоны, МРТ органов брюшной полости, МРХПГ, КТ органов грудной полости, брюшной полости и забрюшинного пространства, биопсия печени с последующим гистологическим и ИГХ-исследованием с использованием антител к IgG<sub>4</sub>, IgG и CD138.

С целью выявления факторов, ассоциированных с рецидивом заболевания, пациенты с IgG<sub>4</sub>-СХ были разделены на две подгруппы: подгруппа А включала пациентов со спонтанной ремиссией и достигших устойчивого ответа после индукционного курса ГКС; подгруппа Б состояла из пациентов, у которых развился рецидив после завершения терапии.

Мониторинг состояния пациентов проводился через 1, 3, 6, 12 месяцев, а затем каждые полгода. Оценивались исходы и особенности течения IgG<sub>4</sub>-СХ: ремиссия, рецидив, смерть, частота резистентности к индукционной терапии, частота развития осложнений, регистрация случаев развития ХК, частота повторных эндоскопических и оперативных вмешательств, частота повторных госпитализаций.

Стационарное и амбулаторное ведение больных осуществлялось совместно с доцентом кафедры, к.м.н. А.В. Охлобыстиным; к.м.н. О.З. Охлобыстиной; врачами отделения гепатологии: к.м.н. А.В. Лапшиным, к.м.н. Ш.А. Ондос, к.м.н. П.Е. Ткаченко, И.Н. Тихоновым, А.С. Островской. Медиана периода наблюдения составила 38 месяцев.

## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Клиническое обследование пациентов**

Диагноз IgG<sub>4</sub>-СХ устанавливался на основе американских критериев HISORt (2008 г.) и японских критериев (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 основе следующих показаний: повышенные уровни маркеров холестаза, включая ЩФ и ГГТП; типичные изменения в желчных протоках, выявленные при проведении МРХПГ и/или 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». Всем пациентам проводились следующие лабораторные исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий и прямой билирубин, ЩФ, ГГТП, общий белок, альбумин), а также определение уровней IgG и IgG<sub>4</sub>.

Измерение концентрации подкласса IgG<sub>4</sub> в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа на фотометре ELx800 (фирмы «BioTek Instruments Inc.», США).

УЗИ органов брюшной полости и слюнных желез выполнялось врачами отделения ультразвуковой диагностики УКБ № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) (заведующая отделением – к.м.н. М.А. Татаркина) – М.А. Клыпой, Л.А. Лабуть, к.м.н. С.В. Насоновой – с использованием аппарата ACUSON S2000 фирмы «Siemens Medical Solutions» (США, 2017 г.) по стандартной методике [8].

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) проводилась врачами отделения лечебно-диагностической эндоскопии УКБ № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) (заведующий отделением – к.м.н. П.В. Павлов) – к.м.н. А.П. Кирюхиным, к.м.н. А.А. Федоренко, К.В. Феоктистовой, с применением гастроскопа Pentax EG-29-i10 (Япония).

Колоноскопия проводилась врачами отделения лечебно-диагностической эндоскопии УКБ № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) (заведующий отделением – к.м.н. П.В. Павлов) – к.м.н. А.П. Кирюхиным, к.м.н. А.А. Федоренко, К.В. Феоктистовой, с применением колоноскопа Pentax EC-3490TLi (Япония). Подготовка к проведению колоноскопии осуществлялась препаратами макрогола (Фортранс) в соответствии с инструкцией.

При исследовании оценивалось состояние слизистой оболочки толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки для исключения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и новообразований.

КТ брюшной полости, забрюшинного пространства и органов грудной клетки выполнялась врачами отделения лучевой диагностики УКБ № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) (заведующий отделением – к.м.н. М.В. Фельдшеров) – к.м.н. Р.Т. Рзаевым, В.В. Щегельским, к.м.н. В.С. Тихоновой, к.м.н. А.В. Степановым, А.С. Тянь, Р.С. Захаровым, Н.В. Хованской, В.К. Федосеевой, А.С. Тычинским, – с использованием мультиспирального компьютерного томографа Aquilion Prime (Toshiba) с введением йод-контрастного препарата (йогексол 350–150 мл).

МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства проводилась врачами отделения лучевой диагностики УКБ № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) (заведующий отделением – к.м.н. М.В. Фельдшеров) – к.м.н. Р.Т. Рзаевым, В.В. Щегельским, к.м.н. В.С. Тихоновой, А.С. Тянь, Р.С. Захаровым, Н.В. Хованской, В.К. Федосеевой, А.С. Тычинским, – с использованием МРТ-системы 3,0 Т (SIGNA Architect, Чикаго, Иллинойс, США), оснащенной катушкой AIR™, состоящей из 30 каналов. В качестве контрастного препарата применялся гадобутрол.

ИГХ-исследование проводилось сотрудниками централизованного патологоанатомического отделения ФГАОУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (заведующий отделением – к.м.н. Н.Б. Парамонова) – д.м.н. А.С. Тертычным, к.м.н. Т.П. Некрасовой, – на аппарате для автоматического окрашивания «Бонд Макс» (фирмы «Лейка», Германия) с использованием моноклональных кроличьих антител к IgG<sub>4</sub> (Cell Mark, Clone EP138, разведение 1:100).

### 2.2.2 Статистическая обработка данных

Статистический анализ выполнен с использованием программ StatTech v. 4.2.5 (разработчик – ООО «Статтех», Россия) и IBM SPSS Statistics 22.

Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению с использованием критерия Шапиро-Уилка (при числе наблюдений менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе наблюдений более 50). Показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с использованием средних арифметических величин (M), стандартных отклонений (SD) и границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При отсутствии нормального распределения количественные данные описывались с использованием медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3).

Категориальные данные представлены в виде абсолютных значений и процентных долей. Для процентных долей 95% доверительные интервалы рассчитывались методом Клоппера-Пирсона.

Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при равенстве дисперсий выполнялось с использованием t-критерия Стьюдента, при неравных дисперсиях – с использованием t-критерия Уэлча. Для количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, использовался U-критерий Манна-Уитни.

Сравнение процентных долей в четырехпольных таблицах сопряженности проводилось с использованием критерия хи-квадрат Пирсона (при ожидаемых значениях более 10) или точного критерия Фишера (при ожидаемых значениях менее 10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовался показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). При наличии нулевых значений числа наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов проводился с использованием поправки Холдейн-Энскомб. Для анализа многопольных таблиц сопряженности применялся критерий хи-квадрат Пирсона.

Построение модели оценки риска рецидива выполнялось методом логистической регрессии. Коэффициент  $R^2$  Найджелкера использовался в качестве меры определенности, отражающей долю дисперсии, объясняемой моделью. Для оценки диагностической значимости количественных показателей при прогнозировании рецидива и определения пороговых значений сывороточных IgG, IgG<sub>4</sub>, соотношения IgG<sub>4</sub>/IgG применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

С целью разработки классификационного правила был применен метод дискриминантного анализа.

Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Общая характеристика пациентов с IgG<sub>4</sub>-ассоциированным склерозирующим холангитом и первичным склерозирующим холангитом

#### 3.1.1 Характеристика пациентов с IgG<sub>4</sub>-ассоциированным склерозирующим холангитом

В исследование включено 33 пациента с IgG<sub>4</sub>-СХ. Большинство пациентов (69,7%; 95% ДИ 51,3–84,4) составляли мужчины. Медиана возраста пациентов составила 61 год [49; 66], возраст варьировался от 27 до 81 года.

Применение критериев HISORt позволило диагностировать IgG<sub>4</sub>-СХ у 72,7% (n=24) пациентов, в то время как при использовании японских критериев заболевание было выявлено у 63,6% (n=21) пациентов. Биопсия печени выполнена у 12 пациентов, и диагноз был подтвержден у 50% (n=6) из них. Внутрипротоковая биопсия, проведенная у 2 пациентов, не выявила характерных гистологических признаков IgG<sub>4</sub>-СХ. Морфологическая верификация IgG<sub>4</sub>-СХ была достигнута при анализе операционного материала у трех пациентов.

Медиана времени до установления диагноза составила 10 [4; 20] месяцев. У пациентов, которым проводили наружное дренирование и/или стентирование желчных протоков, медиана времени до постановки диагноза составила 16 [7; 31] месяцев, что было дольше по сравнению с 6 [3; 10] месяцами у пациентов без указанных вмешательств (p=0,032) (Рисунок 2).

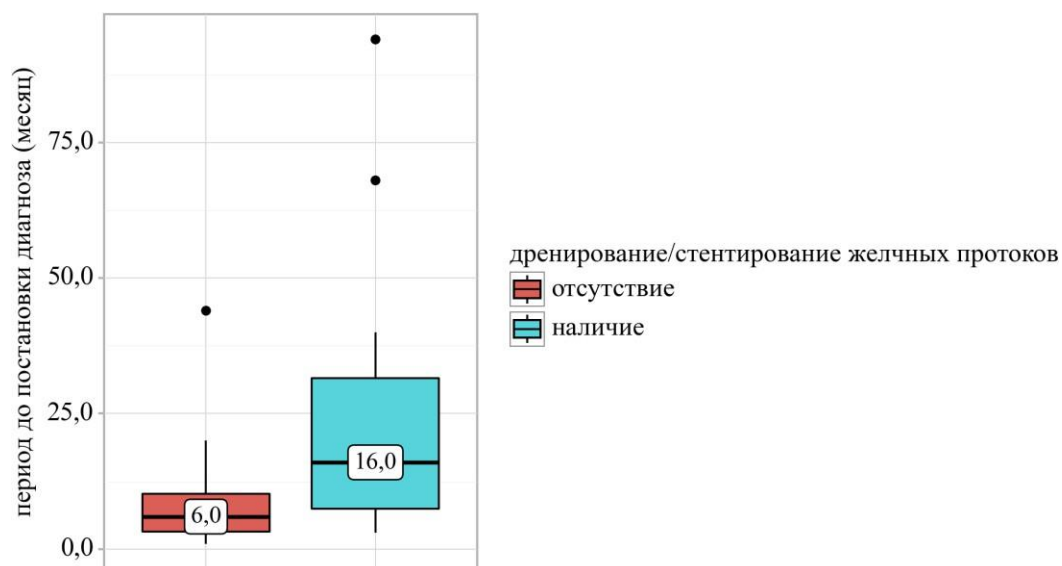


Рисунок 2 – Зависимость сроков постановки диагноза от выполнения декомпрессии (дренирование и/или стентирование) желчных протоков

У 75,7% (n=25) пациентов изначально был установлен ошибочный диагноз: ПСХ (36,4%, n=12; 95% ДИ: 20,4–54,9), злокачественное новообразование желчных протоков (45,5%, n=15; 95% ДИ: 28,1–63,6), злокачественное новообразование поджелудочной железы (54,5%, n=18; 95% ДИ: 36,4–71,9). Хирургическое вмешательство до установления диагноза проведено у 51,5% (n=17) пациентов (95% ДИ: 33,5–69,2): 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). У пяти пациентов проведение вмешательств на желчных протоках осуществлялось однократно, у семи пациентов – дважды, у одного пациента – трижды и у еще одного – четыре раза. Также зарегистрирован один случай химиотерапии по поводу предполагаемой ХК.

Около половины пациентов (42,4%, 95% ДИ: 25,5–60,8) имели в анамнезе контакт с вредными производственными факторами и принадлежали к категории так называемых «синих воротничков» – рабочих, занятых в промышленной и производственной сферах. Определить конкретный фактор не представлялось

возможным, поскольку пациенты контактировали с разными веществами: асбестом, аммиаком, парами бензина и эфира, сероводородом, метаном, древесной и угольной пылью, а также минеральными удобрениями, содержащими соединения фтора, фосфора и азота.

У 18,2% (n=6) пациентов имелись сопутствующие аллергологические заболевания: бронхиальная астма (n=2), аллергический ринит (n=3), атопический дерматит (n=1).

Клиническая картина заболевания характеризовалась абдоминальной болью у 72,7% (n=24), механической желтухой у 78,8% (n=26), снижением массы тела у 72,7% (n=24), медиана снижения массы тела составила 10 кг (95% ДИ: 10,00–13,50). Медиана уровня IgG<sub>4</sub> сыворотки составила 2,67 г/л [1,84–6,37], при этом 24,2% (n=8) пациентов имели нормальный уровень IgG<sub>4</sub>. Изолированный IgG<sub>4</sub>-СХ без сопутствующего АИП 1 типа был выявлен у 6 (18,2%) пациентов. Характеристика исследуемых пациентов представлена в Таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика пациентов с IgG<sub>4</sub>-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 <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ), [min; max]		10 (4,00–20,00), [1,0; 94,0]
Уровень IgG <sub>4</sub> сыворотки до терапии (г/л), Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> ), [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

## Продолжение Таблицы 4

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.).	

При IgG<sub>4</sub>-СХ экстрабилиарные локализации встречались наиболее часто в поджелудочной железе – в 81,8% случаев (n=27). При этом тотальное поражение поджелудочной железы наблюдалось у 22,2% (n=6) пациентов, сегментарное – у 18,5% (n=5), очаговое – у 59,3% (n=16). Чаще всего вовлекалась головка поджелудочной железы – 88,9% (n=24), тело – 33,3% (n=9), а хвост – 44,4% (n=12). В Таблице 5 представлены варианты внебилиарных поражений.

Таблица 5 – Локализация внебилиарных поражений при IgG<sub>4</sub>-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 (псевдоопухоли)	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

## Продолжение Таблицы 5

Кожа	1	3,0	0,1–15,8
------	---	-----	----------

Сахарный диабет был диагностирован у 42,4% (n=14) пациентов. Среди них у 35,7% (n=5) диабет был выявлен до развития IgG<sub>4</sub>-СХ, у 57,1% (n=8) – во время заболевания, и у 7,1% (n=1) – в период терапии ГКС.

При анализе данных МРХПГ изменения желчных протоков чаще всего соответствовали первому (n=10; 30,3%) и второму (n=9; 27,3%) типам. Реже встречались типы 4 (n=5; 15,2%) и 3 (n=3; 9,1%). Кроме того, были зафиксированы случаи, которые не соответствовали ни одному из известных типов (n=6; 18,2%): у 4 пациентов было выявлено поражение мелких внутripеченочных желчных протоков, диагностированное по результатам биопсии печени, а у 2 пациентов локализация поражения наблюдалась на уровне внутripеченочных желчных протоков. Стриктуры внутripеченочных желчных протоков были зарегистрированы у 6 пациентов (18,2%), стриктуры внепеченочных желчных протоков – у 18 пациентов (54,5%), а стриктуры, затрагивающие как внутри-, так и внепеченочные желчные протоки, – у 9 пациентов (27,3%). Характеристика поражения желчных протоков представлена в Таблице 6.

Таблица 6 – Холангиографические признаки поражения желчных протоков при IgG<sub>4</sub>-ассоциированном склерозирующем холангите

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

### 3.1.2 Сравнительная характеристика пациентов с IgG<sub>4</sub>-ассоциированным склерозирующим холангитом и первичным склерозирующим холангитом

В исследование было включено 67 пациентов с ПСХ. Медиана возраста дебюта ПСХ составила 41 год, в то время как для пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ этот показатель был значительно выше – 61 год ( $p < 0,001$ ). В обеих группах преобладали мужчины (69,7% vs 56,7%,  $p=0,211$ ). У 5 (7,5%) пациентов изначально был ошибочно поставлен диагноз IgG<sub>4</sub>-СХ. Медиана периода до верификации диагноза составила 9 месяцев [4,00; 32,50]. Частота выполненных хирургических вмешательств в связи с ошибочно диагностированной опухолью составила при ПСХ 1,5%, при IgG<sub>4</sub>-СХ – 9%, а с лечебной целью – у 16% и 36% соответственно. Анализируя клиническую симптоматику, диарея встречалась чаще у пациентов с ПСХ (38,8% vs 18,2%,  $p=0,038$ ). Абдоминальная боль (47,8% vs 72,7%,  $p=0,018$ ), желтуха (37,3% vs 78,8%,  $p < 0,001$ ) и снижение массы тела (20,9% vs 72,7%,  $p < 0,001$ ) чаще наблюдались у пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ. В то же время статистически значимых различий в частоте кожного зуда (55,2% vs 36,4%,  $p=0,076$ ) и астенического синдрома (55,2% vs 45,5%,  $p=0,358$ ) между двумя группами выявлено не было. Экстрабилиарные поражения при ПСХ составили 46,3%, при IgG<sub>4</sub>-СХ – 87,9%.

Показатели IgG, IgG<sub>4</sub>, IgG<sub>4</sub>/IgG в сыворотке крови были выше при IgG<sub>4</sub>-СХ в сравнении с пациентами с ПСХ ( $p < 0,001$ ) [4]. Среди пациентов с ПСХ у 25,8% ( $n=17$ ) обнаруживалось повышение ( $>1,35$  г/л) уровня IgG<sub>4</sub> в крови [4]. Значение медианы IgG в сыворотке у пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ составляло 19,50 г/л, а у пациентов с ПСХ – 13,46 г/л ( $p < 0,001$ ). Медиана концентрации IgG<sub>4</sub> в сыворотке крови у пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ достигала 2,70 г/л в сравнении с 0,68 г/л у пациентов с ПСХ ( $p < 0,001$ ) (Таблица 7, Рисунок 3–4).

Таблица 7 – Показатели IgG, IgG<sub>4</sub>, IgG<sub>4</sub>/IgG сыворотки крови при IgG<sub>4</sub>-ассоциированном склерозирующем холангите и первичном склерозирующем холангите

Показатель	IgG <sub>4</sub> -СХ (n=33)	ПСХ (n=67)	p
Уровень IgG сыворотки(г/л), Me [IQR]	19,50 г/л [14,50; 24,00]	13,46 г/л [10,67; 17,15]	<0,001

## Продолжение Таблицы 7

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

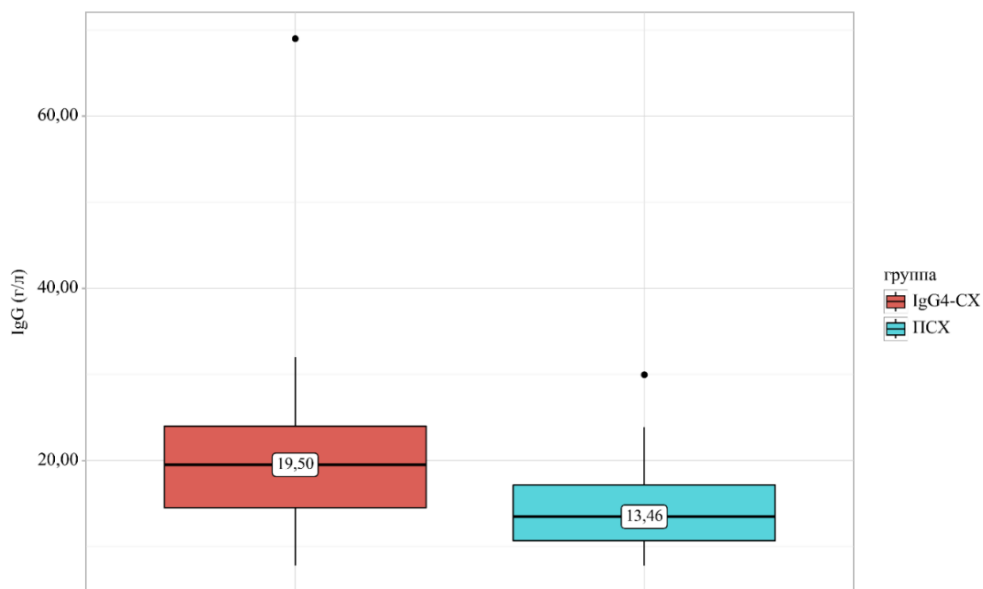


Рисунок 3 – Сравнение уровня IgG сыворотки крови при IgG<sub>4</sub>-ассоциированном склерозирующем холангите и первичном склерозирующем холангите

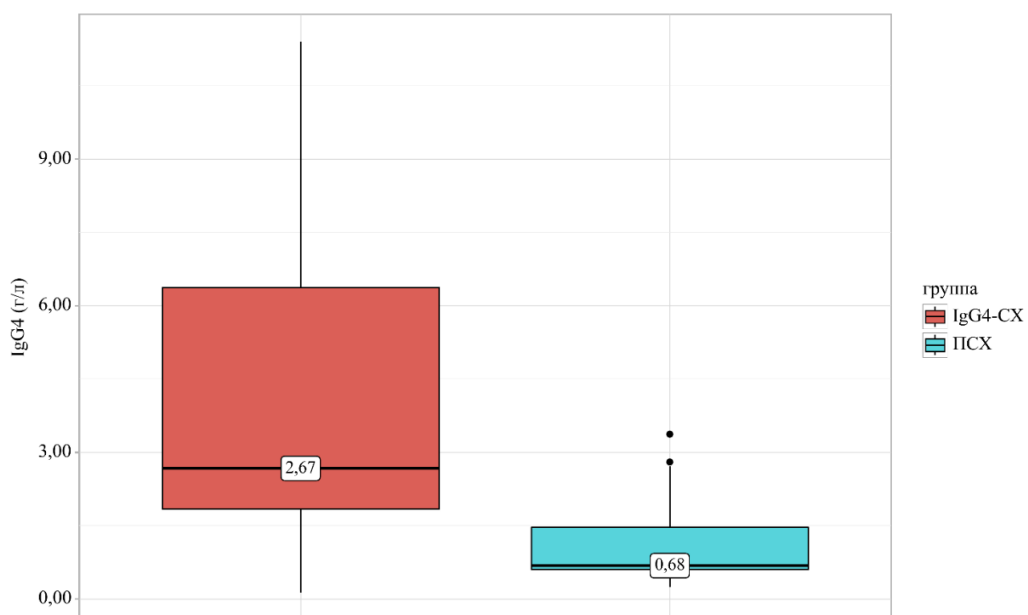


Рисунок 4 – Сравнение уровня IgG<sub>4</sub> сыворотки крови при IgG<sub>4</sub>-ассоциированном склерозирующем холангите и первичном склерозирующем холангите

У пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ по сравнению с пациентами с ПСХ были выявлены более высокие медианы следующих показателей: сывороточного уровня эозинофилов (0,30 vs 0,16 тыс./мкл, p=0,008), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) (40 vs 20 мм/ч, p=0,002), С-реактивного белка (СРБ) (7 vs 3 г/л, p<0,001) и СА 19-9 (39 vs 16 Ед/мл, p=0,003). В то же время медиана уровня желчных кислот и холестерина в крови была выше у пациентов с ПСХ – 37 vs 15 мкмоль/л (p=0,012), 5 vs 6 ммоль/л (p=0,013) соответственно. Подробная сравнительная характеристика лабораторных показателей представлена в Таблицах 8–9.

Таблица 8 – Сравнение показателей общего анализа крови пациентов с IgG<sub>4</sub>-ассоциированным склерозирующим холангитом и первичным склерозирующим холангитом

Показатели	Группа		p
	IgG <sub>4</sub> -СХ	ПСХ	
Эритроциты (10 <sup>12</sup> /л), М (SD)	4,36 (0,68)	4,58 (0,66)	0,143
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л), М (SD)	7,35 (2,51)	6,94 (2,59)	0,463
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л), Ме [IQR]	235,00 [170,00; 314,50]	268,50 [209,25; 333,75]	0,231
Гемоглобин (г/л), М (SD)	128,47 (20,99)	129,30 (20,12)	0,850
Эозинофилы (10 <sup>9</sup> /л), Ме [IQR]	0,30 [0,20; 0,50]	0,16 [0,10; 0,30]	0,005
СОЭ (мм/ч), Ме [IQR]	40,00 [21,50; 56,50]	20,50 [9,25; 35,75]	0,003

Таблица 9 – Сравнение показателей биохимического анализа крови пациентов с IgG<sub>4</sub>-ассоциированным склерозирующим холангитом и первичным склерозирующим холангитом

Показатели	Группа		p
	IgG <sub>4</sub> -СХ	ПСХ	
С-реактивный белок (мг/л), Ме [IQR]	7,50 [5,08; 10,93]	3,72 [2,00; 8,10]	0,002

Продолжение Таблицы 9

Альбумин (г/л), Ме [IQR]	39,20 [33,75; 41,95]	42,00 [38,55; 45,05]	0,002
Альфа-1-глобулины (%), Ме [IQR]	4,10 [3,50; 5,00]	4,00 [3,62; 4,67]	0,774
Альфа-2-глобулины (%), М (SD)	10,02 (2,30)	9,85 (1,37)	0,727
Бета-глобулин (%), М (SD)	12,16 (2,06)	11,75 (2,30)	0,451
Гамма-глобулины (%), М (SD)	26,33 (9,35)	20,09 (5,92)	<0,001
АСТ (Ед/л), Ме [IQR]	86,00 [60,00; 177,00]	120,00 [82,10; 201,00]	0,144
АЛТ (Ед/л), Ме [IQR]	137,00 [66,00; 239,00]	159,00 [102,50; 309,50]	0,247
ГГТП (Ед/л), Ме [IQR]	322,00 [142,00; 676,65]	308,00 [122,00; 554,50]	0,512
ЩФ (Ед/л), Ме [IQR]	567,00 [463,00; 757,00]	576,00 [307,00; 1025,00]	0,665
Общий билирубин (мкмоль/л), Ме [IQR]	92,60 [40,00; 186,00]	22,80 [14,38; 51,77]	<0,001
Прямой билирубин (мкмоль/л), Ме [IQR]	58,00 [17,05; 97,40]	8,60 [3,92; 24,15]	<0,001
Желчные кислоты (мкмоль/л), Ме [IQR]	15,00 [10,00; 40,00]	37,10 [17,30; 58,80]	0,009
Глюкоза (ммоль/л), Ме [IQR]	5,90 [4,85; 7,00]	4,90 [4,40; 5,20]	<0,001
Креатинин (мкмоль/л), Ме [IQR]	83,45 [72,75; 89,25]	83,00 [73,00; 95,00]	0,552
Амилаза (Ед/л), Ме [IQR]	57,00 [46,60; 82,00]	59,40 [43,60; 78,00]	0,921
IgA (г/л), Ме [IQR]	2,31 [1,86; 3,34]	2,28 [1,85; 3,03]	0,532
IgM (г/л), Ме [IQR]	1,07 [0,55; 1,53]	1,23 [0,93; 1,75]	0,111
IgG (г/л), Ме [IQR]	19,50 [14,50; 24,00]	13,46 [10,67; 17,15]	<0,001
IgG <sub>4</sub> (г/л), Ме [IQR]	2,67 [1,84; 6,37]	0,68 [0,60; 1,46]	<0,001
Холестерин (ммоль/л), М (SD)	5,16 (1,56)	6,16 (1,79)	0,010

## Продолжение Таблицы 9

CA19-9 (Ед/л), Ме [IQR]	39,35 [13,23; 60,12]	16,20 [3,90; 21,80]	0,033
-------------------------	-------------------------	------------------------	-------

С помощью ROC-анализа были определены пороговые значения уровней IgG и IgG<sub>4</sub> в сыворотке крови, а также их соотношения для дифференциальной диагностики между ПСХ и IgG<sub>4</sub>-СХ (Таблица 10) [4]. Пороговое значение сывороточного IgG в точке cut-off, соответствующее наивысшему значению индекса Юдена, составило 17,1 г/л. При значении IgG ниже этой величины чувствительность модели для диагностики ПСХ составила 75,0%, а специфичность – 72,4% (Рисунок 5) [4].

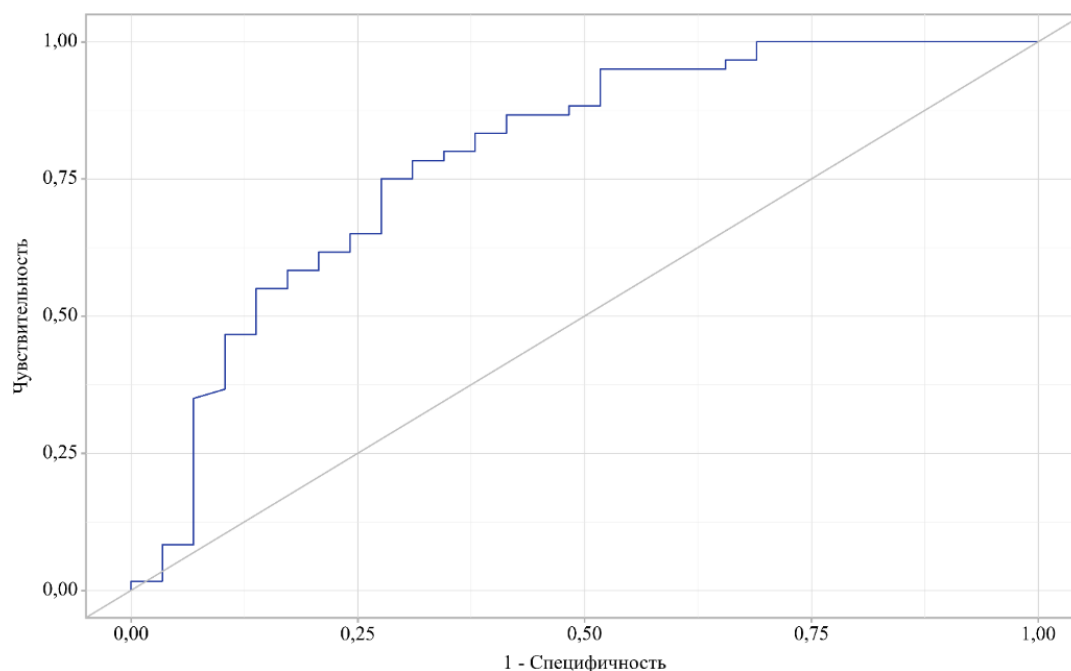


Рисунок 5 – ROC-кривая, характеризующая диагностическую значимость уровня IgG сыворотки крови при первичном склерозирующем холангите. Площадь под ROC-кривой составила  $0,789 \pm 0,055$  с 95% ДИ: 0,680–0,897. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ )

Таблица 10 – Пороговые значения IgG сыворотки крови

Порог	Чувствительность (Se),%	Специфичность (Sp),%	PPV	NPV
19,58	88,3	51,7	79,1	68,2
19,52	86,7	51,7	78,8	65,2
19,39	86,7	58,6	81,2	68,0

## Продолжение Таблицы 10

19,00	83,3	58,6	80,6	63,0
18,63	83,3	62,1	82,0	64,3
18,30	80,0	62,1	81,4	60,0
18,20	80,0	65,5	82,8	61,3
18,11	78,3	65,5	82,5	59,4
17,27	78,3	69,0	83,9	60,6
17,11	75,0	69,0	83,3	57,1
17,10	75,0	72,4	84,9	58,3
15,62	70,0	72,4	84,0	53,8
15,60	66,7	72,4	83,3	51,2
15,57	65,0	72,4	83,0	50,0
15,28	65,0	75,9	84,8	51,2
14,65	61,7	75,9	84,1	48,9
14,50	61,7	79,3	86,0	50,0
14,40	58,3	79,3	85,4	47,9
14,20	58,3	82,8	87,5	49,0
13,80	55,0	82,8	86,8	47,1
13,64	55,0	86,2	89,2	48,1

Примечание: PPV (Positive predictive value) – предсказательная ценность положительного результата; NPV (Negative predictive value) – предсказательная ценность отрицательного результата.

Для IgG<sub>4</sub> сыворотки крови пороговое значение в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 1,99 г/л, чувствительность и специфичность модели для прогнозирования ПСХ при значении IgG<sub>4</sub> ниже данной величины составили 92,3 и 74,2% соответственно (Рисунок 6, Таблица 11) [4].

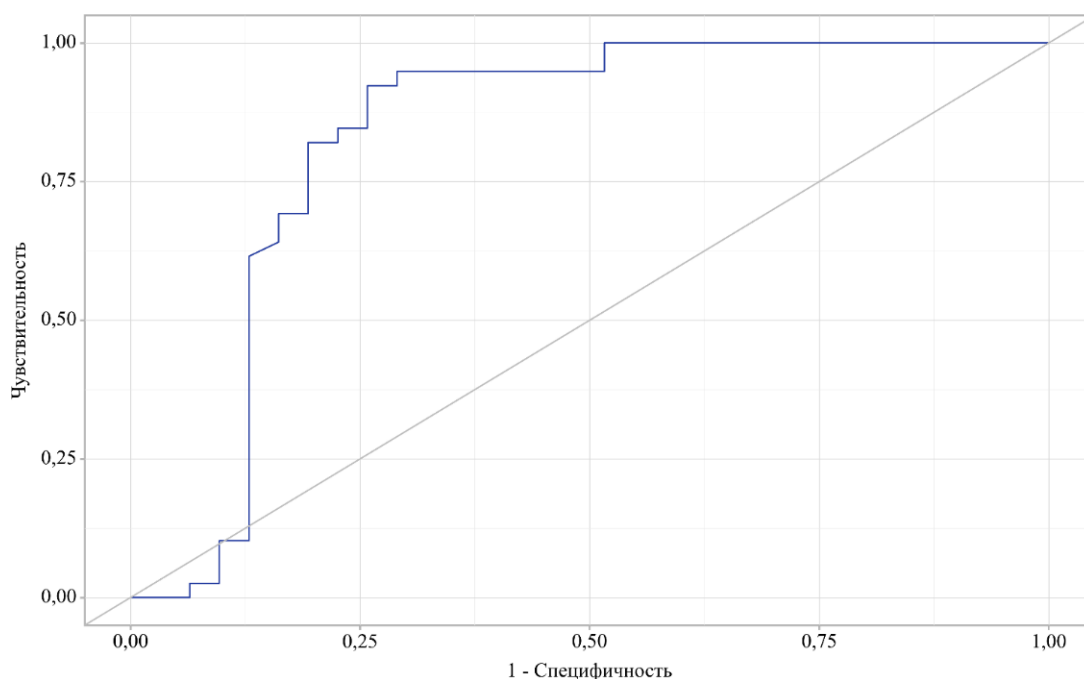


Рисунок 6 – ROC-кривая, характеризующая диагностическую значимость уровня IgG<sub>4</sub> сыворотки крови при первичном склерозирующем холангите. Площадь под ROC-кривой составила  $0,828 \pm 0,052$  с 95% ДИ:  $0,727-0,929$ . Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ )

Таблица 11 – Пороговые значения IgG<sub>4</sub> сыворотки крови

Порог	Чувствительность (Se),%	Специфичность (Sp),%	PPV	NPV
2,10	94,9	71,0	80,4	91,7
2,02	92,3	71,0	80,0	88,0
1,99	92,3	74,2	81,8	88,5
1,98	87,2	74,2	81,0	82,1
1,90	84,6	74,2	80,5	79,3
1,84	84,6	77,4	82,5	80,0
1,75	82,1	77,4	82,1	77,4
1,70	82,1	80,6	84,2	78,1
1,36	69,2	80,6	81,8	67,6
1,35	69,2	83,9	84,4	68,4
1,19	64,1	83,9	83,3	65,0
1,10	61,5	87,1	85,7	64,3
1,00	59,0	87,1	85,2	62,8
0,68	53,8	87,1	84,0	60,0
0,65	51,3	87,1	83,3	58,7

Примечание: PPV (Positive predictive value) – предсказательная ценность положительного результата; NPV (Negative predictive value) – предсказательная ценность отрицательного результата.

Пороговое значение соотношения уровней IgG<sub>4</sub>/IgG в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,11.

Чувствительность и специфичность модели для прогнозирования ПСХ при значении этого соотношения ниже указанной величины составили 84,2 и 64,3% соответственно (Рисунок 7, Таблица 12) [4].

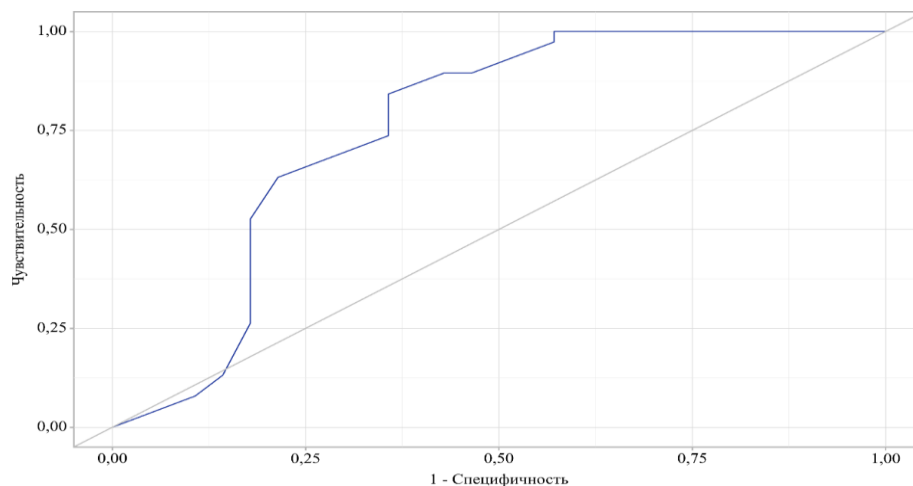


Рисунок 7 – ROC-кривая, характеризующая диагностическую значимость значения соотношения IgG<sub>4</sub>/IgG при первичном склерозирующем холангите. Площадь под ROC-кривой составила 0,756±0,062 с 95% ДИ: 0,634–0,878. Полученная модель была статистически значимой (p <0,001)

Таблица 12 – Пороговые значения соотношения IgG<sub>4</sub>/IgG

Пороговое значение	Чувствительность (Se),%	Специфичность (Sp),%	PPV	NPV
0,14	89,5	53,6	72,3	78,9
0,13	89,5	57,1	73,9	80,0
0,11	84,2	64,3	76,2	75,0
0,10	76,3	64,3	74,4	66,7
0,09	73,7	64,3	73,7	64,3
0,08	63,2	78,6	80,0	61,1
0,07	52,6	82,1	80,0	56,1

Примечание: PPV (Positive predictive value) – предсказательная ценность положительного результата; NPV (Negative predictive value) – предсказательная ценность отрицательного результата.

У пациентов с ПСХ панкреатит выявлялся в 24,2% случаев (после выполненной ЭРХПГ и лекарственной этиологии), при IgG<sub>4</sub>-СХ – у 81,8% пациентов (аутоиммунный панкреатит) (p <0,001). Эрозивно-язвенное поражение слизистой кишечника и холелитиаз были более характерны для пациентов с ПСХ, чем для IgG<sub>4</sub>-СХ: 53,0% vs 3,0% (p<0,001) и 12,1% vs 0 (p=0,49) соответственно.

Внутрипеченочные стриктуры желчных протоков при ПСХ наблюдались у 55,2% пациентов (n=37), внепеченочные – у 8,9% (n=6), а оба типа стриктур – у 35,8% (n=24). Сравнительная характеристика изменений желчных протоков при IgG<sub>4</sub>-СХ и ПСХ представлена в Таблице 13.

Таблица 13 – Сравнительная характеристика изменений желчных протоков при IgG<sub>4</sub>-ассоциированном склерозирующем холангите и первичном склерозирующем холангите

Изменения желчных протоков		IgG <sub>4</sub> -СХ n (%)	ПСХ n (%)	p
Локализация стриктур	стриктуры внутрипеченочных желчных протоков	7 (21,2%)	<b>36</b> <b>(53,7%)</b>	<0,001
	стриктуры внепеченочных желчных протоков	<b>16</b> <b>(48,5%)</b>	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%)	<b>35</b> <b>(52,2%)</b>	
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	<b>21</b> <b>(63,6%)</b>	21 (31,3%)	

Примечание: используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.

### 3.1.3 Разработка классификационной модели и онлайн-калькулятора для дифференциальной диагностики IgG<sub>4</sub>-ассоциированного склерозирующего холангита и первичного склерозирующего холангита

В результате проведенного анализа факторов, ассоциированных с IgG<sub>4</sub>-СХ и ПСХ, в модели бинарной логистической регрессии был выделен ряд количественных и качественных показателей, продемонстрировавших статистическую значимость на уровне  $p < 0,05$ . Расчетное значение ОШ  $> 1,0$  было ассоциировано с группой IgG<sub>4</sub>-СХ, значение ОШ  $< 1,0$  было ассоциировано с группой ПСХ (Таблица 14).

Таблица 14 – Сравнительный анализ факторов, ассоциированных с IgG<sub>4</sub>-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 <sub>4</sub>	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.		

Затем произведен расчет пороговых значений и диагностической эффективности непрерывных показателей. Прогнозное качество каждого показателя оценивалось по значению площади под ROC-кривой. В Таблице 15 представлены пороговые значения для количественных переменных,

соответствующие наиболее оптимальным значениям чувствительности и специфичности критерия.

Таблица 15 – Пороговые значения количественных показателей, ассоциированных с различными типами холангитов

Показатель	AUC	Значение	ОШ (95% ДИ)	Se,%	Sp,%	p
Возраст	0,719	$\geq 55$	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 <sub>4</sub> (г/л)	0,797	<1,7	0,06 (0,02–0,19)	78,8	81,4	<0,0001
IgG (г/л)	0,758	$\geq 15$	4,16 (1,66–10,40)	72,7	60,9	0,0017
Эозинофилы (10 <sup>9</sup> /л)	0,677	$\geq 0,22$	4,4 (1,76–10,99)	67,7	69,2	0,0011

Для показателя «возраст» площадь под характеристической кривой составила 0,719 ( $p < 0,0001$ ), при пороговом значении « $\geq 55$ » ОШ=7,97 (95% ДИ: 3,12–20,38), что указывает на сильную ассоциацию с IgG<sub>4</sub>-СХ (Рисунок 8). Чувствительность показателя в точке отсечения составила 69,7%, специфичность – 77,6%.

Площадь под характеристической кривой для показателя «холестерин» составила 0,655 ( $p = 0,0080$ ), при пороговом значении «<5,7» ОШ=3,76 (95% ДИ: 1,42–9,94), что указывает на умеренную ассоциацию с типом IgG<sub>4</sub>-СХ (Рисунок 9). Чувствительность показателя в точке отсечения составила 77,4%, специфичность – 52,3%.

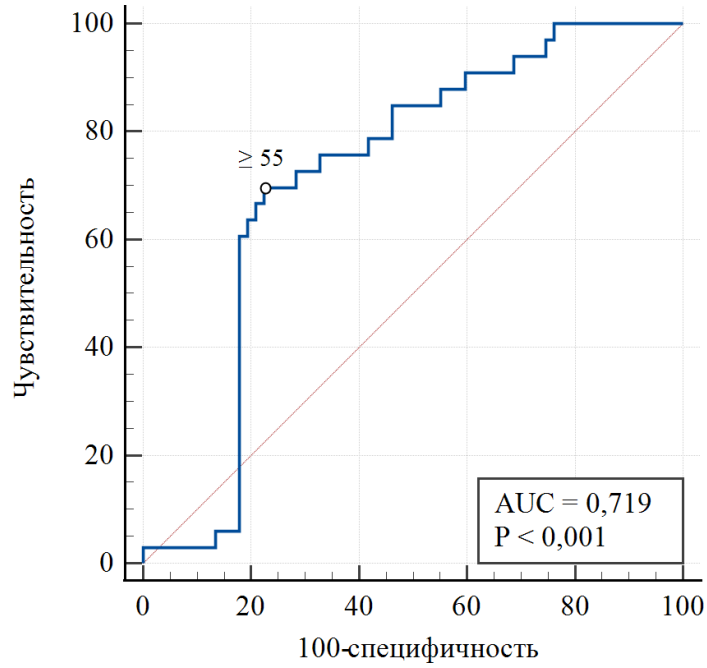


Рисунок 8 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вида холангита (IgG<sub>4</sub>-СХ по сравнению с ПСХ) от возраста пациента

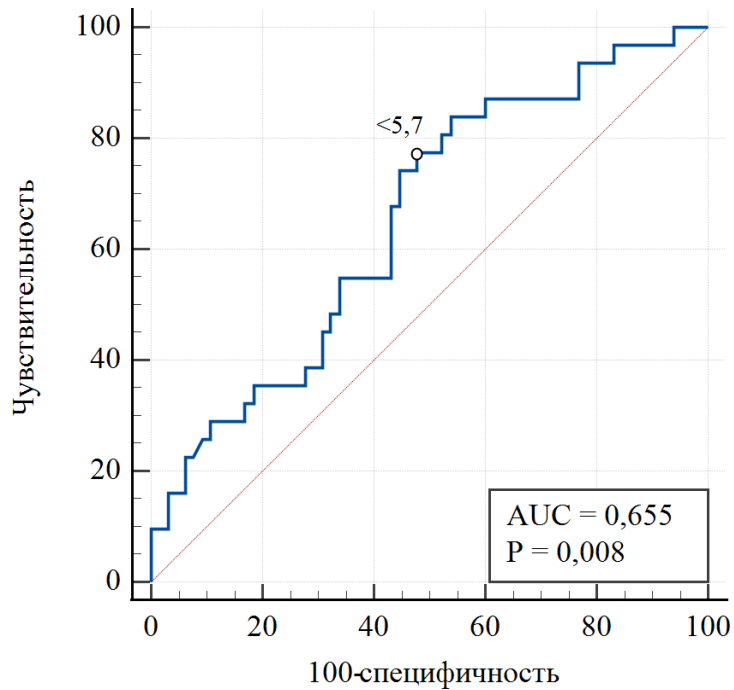


Рисунок 9 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вида холангита (IgG<sub>4</sub>-СХ по сравнению с ПСХ) от уровня холестерина сыворотки крови

Для показателя «IgG<sub>4</sub>» площадь под характеристической кривой составила 0,797 ( $p < 0,0001$ ), при пороговом значении « $< 1,7$ » ОШ=0,06 (95% ДИ: 0,02–0,19), что указывает на сильную ассоциацию с группой ПСХ (Рисунок 10). Чувствительность показателя в точке отсечения составила 78,8%, специфичность – 81,4%.

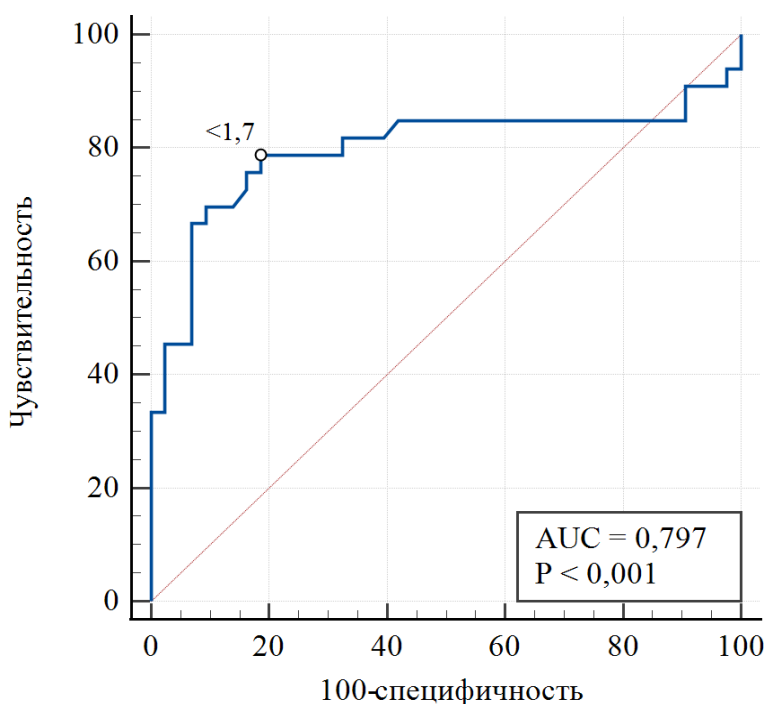


Рисунок 10 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вида холангита (IgG<sub>4</sub>-СХ по сравнению с ПСХ) от уровня IgG<sub>4</sub> сыворотки

Площадь под характеристической кривой для показателя IgG составила 0,758 ( $p < 0,0001$ ) при пороговом значении  $\geq 15$  (ОШ=4,16; 95% ДИ: 1,66–10,40), что указывает на сильную ассоциацию с наличием IgG<sub>4</sub>-СХ (Рисунок 11). Чувствительность показателя в точке отсечения составила 72,7%, специфичность – 60,9%.

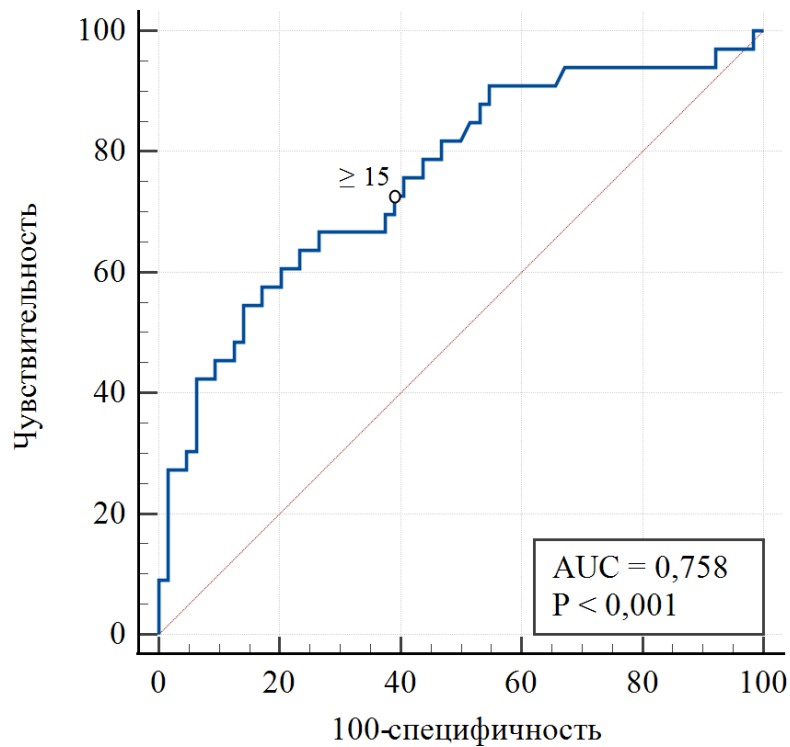


Рисунок 11 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вида холангита (IgG<sub>4</sub>-СХ по сравнению с ПСХ) от уровня IgG сыворотки

Площадь под кривой для показателя «эозинофилы» составила 0,677 ( $p=0,0033$ ) при пороговом значении  $>0,22$  (ОШ=4,4; 95% ДИ: 1,76–10,99), что указывает на умеренную ассоциацию с наличием IgG<sub>4</sub>-СХ (Рисунок 12). Чувствительность показателя в точке отсечения составила 67,7%, специфичность – 69,2%.

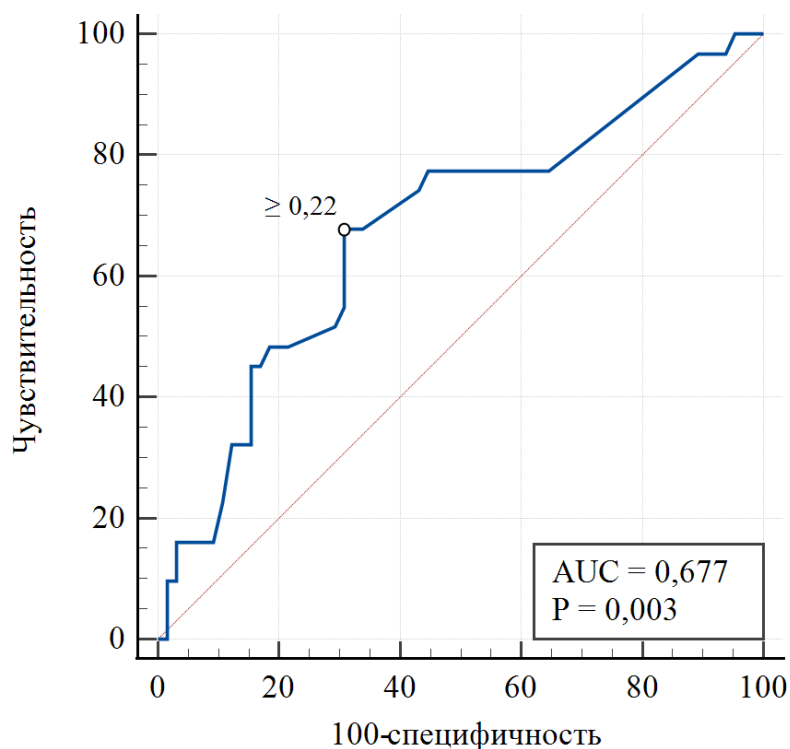


Рисунок 12 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вида холангита (IgG<sub>4</sub>-СХ по сравнению с РСХ) от числа эозинофилов в периферической крови

Вид холангита не был значимо ассоциирован с полом пациентов, включенных в исследование (ОШ=1,76; 95% ДИ: 0,72–4,26), однако данный показатель был включен в последующий анализ в качестве поправки, ввиду несбалансированности исходных групп по полу, превалировании мужчин в группе IgG<sub>4</sub>-СХ. Таким образом, на основании проведенного регрессионного анализа установлено, что выделенные факторы обладают значительной дискриминационной способностью для изученных типов холангита.

С целью разработки классификационного правила был применен метод дискриминантного анализа с принудительным включением показателей. Клинические факторы, вошедшие в решающие правила, определялись исходя из наличия статистически значимых связей с типами холангита, выявленных в ходе предшествующего регрессионного анализа. Из дискриминантной функции были удалены факторы, продемонстрировавшие слабую дискриминационную способность, при значении коэффициента менее 0,5. Для последующего анализа из 100 пациентов были отобраны 70, у которых имелись полные данные по

сочетаниям выбранных показателей. Итоговая выборка из 70 пациентов была случайным образом разделена на обучающую и тренировочную. Обучающая выборка включала 70,0% (n=49) пациентов, а тренировочная – 30,0% (n=21) пациентов. Данный подход позволяет проверить и подтвердить надежность модели, используя обучающую выборку для построения модели, а тренировочную – для оценки ее предсказательной способности.

Итоговая функция включала следующие показатели: возраст  $\geq 55$ , сывороточный  $IgG_4 \leq 1,7$ , холестерин  $\leq 5,71$ , эозинофилы  $> 0,22$ , сывороточный  $IgG > 15$ , пол, вид профессии, наличие сопутствующего ВЗК и панкреатита, желтуха в момент дебюта заболевания. В качестве классификационного положения определен тип  $IgG_4$ -СХ и тип ПСХ. В Таблице 16 представлены значения коэффициентов линейных классификаторов для полученных функций. Показатель лямбда Уилкса результирующей модели составил 0,233,  $\chi^2=61,15$ ,  $df=10$ , уровень статистической значимости  $p < 0,0001$ .

Таблица 16 – Коэффициенты классификационных функций для пациентов с  $IgG_4$ -ассоциированным склерозирующим холангитом и первичным склерозирующим холангитом

Показатель	$IgG_4$ -СХ	ПСХ
Возраст $\geq 55$	4,2705	-0,1437
$IgG_4 < 1,7$	3,1076	8,8381
Холестерин $< 5,7$	3,8187	3,0213
Эозинофилы $\geq 0,22$	2,9158	1,4923
$IgG \geq 15$	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
Примечание: *Наличие профессии, связанной с работой в промышленной и производственной сфере, предполагающей контакт с вредными производственными факторами.		

Значения классификационных функций описывались уравнениями:

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

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

где:

$D_0(x)$  – дискриминантная функция для пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ,

$D_1(x)$  – дискриминантная функция для пациентов с ПСХ,

A – возраст пациента  $\geq 55$  (да – 1; нет – 0),

B – уровень IgG<sub>4</sub> сыворотки крови  $< 1,7$  (да – 1; нет – 0),

C – уровень холестерина сыворотки крови  $< 5,7$  (да – 1; нет – 0),

D – число эозинофилов в периферической крови ( $10^9/\text{л}$ )  $\geq 0,22$  (да – 1; нет – 0),

E – уровень IgG сыворотки крови  $\geq 15$  (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 наблюдение классифицируется как принадлежащее к группе ПСХ, в случае разности функций большей нуля случай классифицируется как IgG<sub>4</sub>-СХ. Полученная матрица классификаций на обучающей выборке представлена в Таблице 17. Число корректных классификаций составило 47, общая прогностическая корректность – 95,9%, что свидетельствует о высокой точности полученной модели.

Таблица 17 – Классификационная матрица полученной модели на обучающей выборке

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

Чувствительность модели составила 100%, что указывает на способность модели правильно идентифицировать все положительные случаи. Специфичность – 93,3%, что демонстрирует высокую точность в идентификации отрицательных случаев. Общая точность модели по совокупности показателей чувствительности и специфичности составила 1,93, значение индекса Юдена – 0,933, что также подтверждает высокую эффективность модели. Предсказательная ценность положительного результата (PPV) составила 90,5%, предсказательная ценность отрицательного результата (NPV) – 100%, что указывает на очень высокую предсказательную силу модели. Отношение правдоподобия для положительных результатов (LR+) – 15,0, что демонстрирует высокую вероятность истинно положительных результатов, и 0,0 для отрицательных (LR-), что указывает на отсутствие ложноположительных результатов при классификации обучающей выборки. Смещение (bias) составило 1,105, а оценка точности классификаций (equitable threat score, ETS) составила 0,844, что также подтверждает высокую точность полученной модели. Внутренняя валидация разработанной модели проведена на тренировочной выборке, которую составили 21 пациент, не принимавший участие в обучении модели. Матрица предсказанных и фактических классификаций для тренировочной выборки представлена в Таблице 18.

Таблица 18 – Классификационная матрица полученной модели на тренировочной выборке

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

На тренировочной выборке общая прогностическая корректность классификации с помощью разработанной модели составила 85,7%, чувствительность – 87,5%, специфичность – 84,6%. Общая точность модели по совокупности показателей чувствительности и специфичности достигла 1,72. Индекс Юдена равен 0,721. PPV составила 77,8%, значение NPV – 91,7%. Отношение правдоподобия для положительных результатов составило 5,7, а для отрицательных результатов – 0,15. Смещение (bias) составило 1,125, значение ETS – 0,5435. Критерий Мантель-Хенцеля для тренировочной выборки – 10,02,  $p=0,0016$ . Таким образом, результаты внутренней валидации подтвердили высокую дискриминационную способность полученной модели для дифференциальной диагностики IgG<sub>4</sub>-СХ и ПСХ.

Для повышения удобства применения разработанной модели в клинической практике на основе вышеуказанных уравнений был создан онлайн-калькулятор (Рисунок 13).

IgG<sub>4</sub>-ассоциированный склерозирующий холангит vs первичный склерозирующий холангит

👤 Возраст дебюта ≥ 55 лет ⓘ	Выберите ▾	<b>Результат</b>
♀♂ Пол	Выберите ▾	
✂️ Профессиональные вредности ⓘ	Выберите ▾	
🏠 Наличие желтухи	Выберите ▾	
👉 Панкреатит ⓘ	Выберите ▾	
📄 Поражение кишечника ⓘ	Выберите ▾	
📌 IgG <sub>4</sub> (< 1,7 г/л) в сыворотке крови	Выберите ▾	
📌 IgG (≥ 15 г/л) в сыворотке крови	Выберите ▾	
💧 Холестерин (< 5,7 ммоль/л) в сыворотке крови	Выберите ▾	
🌪️ Эозинофилы (≥ 0,22 тыс/мкл) в сыворотке крови	Выберите ▾	

Рисунок 13 – Онлайн-калькулятор дифференциальной диагностики IgG<sub>4</sub>-ассоциированного склерозирующего холангита и первичного склерозирующего холангита

## **3.2 Терапевтическая тактика и особенности течения IgG<sub>4</sub>-ассоциированного склерозирующего холангита**

### **3.2.1 Варианты лечения пациентов с IgG<sub>4</sub>-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. Поддерживающая терапия в виде 5 мг преднизолона была продолжена у 7 пациентов. В результате проведенной терапии ремиссия наступила у 66,7% пациентов (n=22), в то время как рецидивы возникли у 15,2% (n=5), включая одного пациента, у которого ранее наблюдалась спонтанная ремиссия. В качестве второй линии терапии после рецидива у двух пациентов была проведена повторная монотерапия преднизолоном, у 7 пациентов – комбинированная терапия преднизолоном и азатиоприном (1,5 мг/кг веса тела пациента), двое пациентов получали инфузии ритуксимаба (из расчета 375 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела 1 раз в неделю в течение 4 недель, а затем 1 раз в 2–3 месяца). Всем пациентам с ПСХ (n=67) была назначена урсодезоксихолевая кислота в дозе 13–15 мг/кг/день. При неэффективности терапии первой линии назначались фибраты в дозе 400 мг/сутки (n=7).

С помощью метода логистической регрессии было установлено, что концентрация IgG<sub>4</sub> в крови, пол пациента, проведение декомпрессии желчных протоков, наличие сахарного диабета и полиорганность не имели статистически значимого влияния на эффективность терапии. Однако было установлено, что длительность периода между возникновением первых клинических проявлений заболевания и моментом установления диагноза оказывает влияние на наличие полного ответа на терапию (Таблица 19, Рисунок 14).

Таблица 19 – Оценка влияния длительности периода до установления диагноза на эффективность терапии

Ответ на терапию	Период постановки диагноза (месяц)			p
	Me	Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub>	n	
Неполный	36,0	16,5 – 63,0	7	0,008
Полный	6,0	3,8 – 20,0	20	

Примечание: Используемый метод – U-критерий Манна-Уитни.

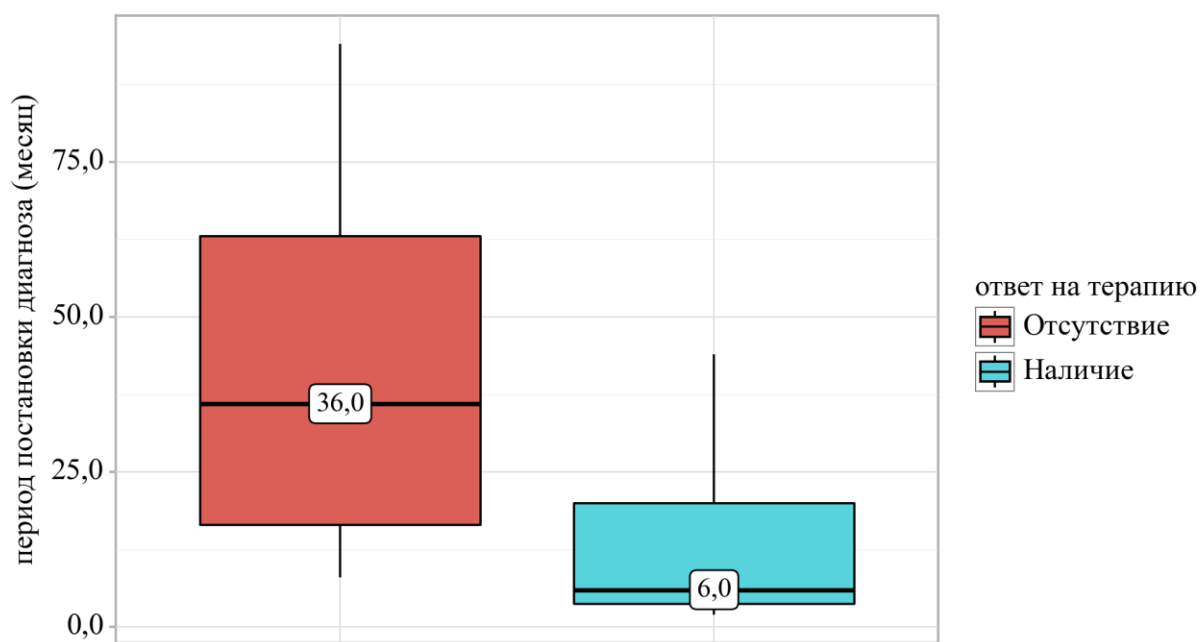


Рисунок 14 – Оценка влияния длительности периода до установления диагноза на эффективность терапии

С помощью метода бинарной логистической регрессии была разработана прогностическая модель (3) для определения вероятности ответа на терапию в зависимости от периода постановки диагноза (Таблица 20). Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

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

где  $P$  – вероятность наличия полного ответа,  $e$  – основание натурального логарифма,  $Xt$  – время от момента возникновения симптоматики до постановки диагноза (в месяцах).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p=0,004$ ). 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 20 – 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

### 3.2.2 Установление предикторов рецидива IgG<sub>4</sub>-ассоциированного склерозирующего холангита

Рецидивирующее течение было отмечено у 39,4% (n=13) пациентов. В течение исследования у пяти пациентов произошел однократный рецидив, у четырех пациентов рецидивы повторились дважды, а у трех пациентов – трижды. У одного пациента рецидив возник после спонтанной ремиссии, который не получал поддерживающую терапию. При оценке влияния возраста, пола, вовлечения поджелудочной железы, наличия поддерживающей терапии, уровня IgG<sub>4</sub> сыворотки крови после терапии ГКС на риск рецидива, статистически значимые связи установлены не были [3]. Медиана уровня IgG<sub>4</sub> сыворотки крови перед началом терапии ГКС у пациентов с последующим развитием рецидива IgG<sub>4</sub>-СХ составила 3,15 (2,60–3,99) г/л (Таблица 21, Рисунок 15) [3]. Для оценки вероятности развития рецидива IgG<sub>4</sub>-СХ в зависимости от исходного уровня IgG<sub>4</sub> сыворотки был проведен ROC-анализ [3]. Пороговое значение сывороточного IgG<sub>4</sub> в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 2,24 г/л [3].

Таблица 21 – Сравнение исходного уровня IgG<sub>4</sub> сыворотки крови у пациентов с устойчивой ремиссией и рецидивирующим течением IgG<sub>4</sub>-ассоциированного склерозирующего холангита

Категории	IgG <sub>4</sub> сыворотки крови (г/л)		p
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
Подгруппа А	2,04	1,29–3,17	0,040
Подгруппа Б	3,15	2,60–3,99	

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

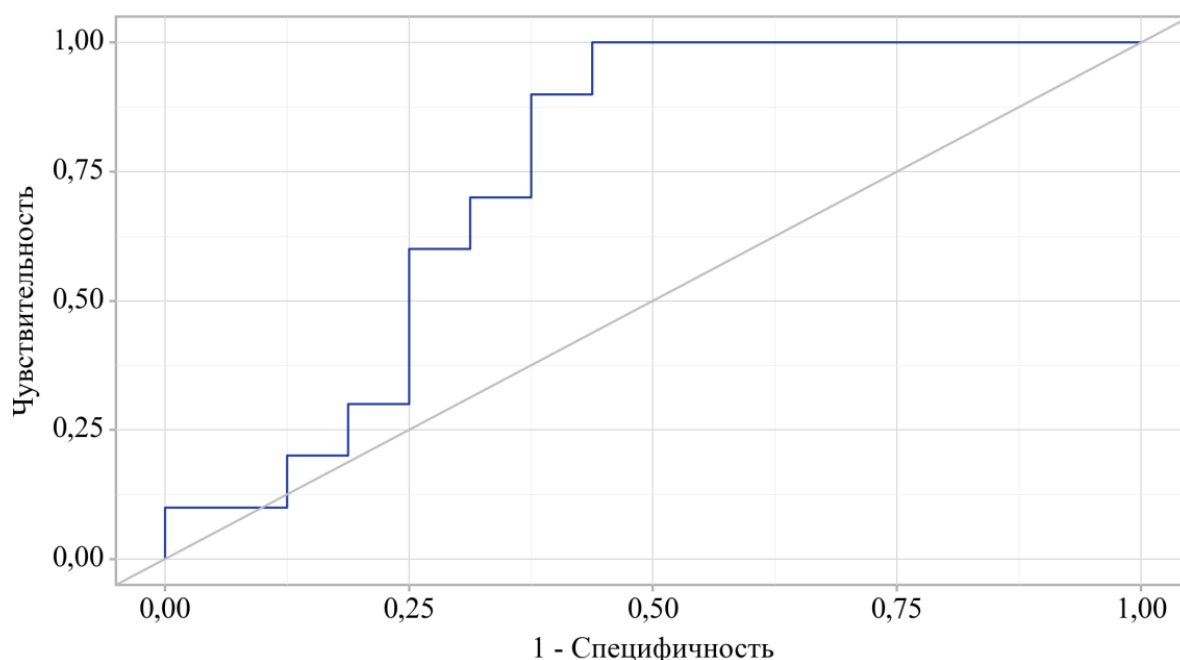


Рисунок 15 – ROC-кривая, характеризующая влияние исходного уровня IgG<sub>4</sub> сыворотки крови на развитие рецидива IgG<sub>4</sub>-ассоциированного склерозирующего холангита. Площадь под ROC-кривой составила 0,744±0,105 с 95% ДИ: 0,538–0,949. Полученная модель была статистически значимой (p=0,040)

Обострение IgG<sub>4</sub>-СХ прогнозировалось при значении уровня IgG<sub>4</sub> сыворотки выше данной величины, или равном ей, чувствительность и специфичность модели составили 100,0% и 56,2% соответственно (Таблица 22) [3].

Таблица 22 – Пороговые значения уровня IgG<sub>4</sub> сыворотки крови для прогнозирования рецидива IgG<sub>4</sub>-ассоциированного склерозирующего холангита

Порог	Чувствительность (Se),%	Специфичность (Sp),%	PPV	NPV
3,11	60,0	75,0	60,0	75,0
3,00	60,0	68,8	54,5	73,3
2,70	70,0	68,8	58,3	78,6
2,67	70,0	62,5	53,8	76,9
2,50	90,0	62,5	60,0	90,9
2,28	90,0	56,2	56,2	90,0
2,24	100,0	56,2	58,8	100,0

Примечание: PPV (Positive predictive value) – предсказательная ценность положительного результата; NPV (Negative predictive value) – предсказательная ценность отрицательного результата.

Методом бинарной логистической регрессии разработана прогностическая модель (4) для определения вероятности рецидива в зависимости от поражения других органов, помимо желчных протоков [3]. 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<sub>ПО</sub> – полиорганность (0 – изолированное поражение желчных протоков, 1 – внебилиарные поражения).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p<0,001). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 66,7% наблюдаемой дисперсии рецидива [3]. Шансы рецидива увеличивались в 85 раз при наличии вовлечения других органов в сравнении с изолированным поражением желчных протоков (Таблица 23) [3].

Таблица 23 – Характеристика связи предиктора модели (полиорганность) с вероятностью возникновения рецидива IgG<sub>4</sub>-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 [3]. 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<sub>ВНЕПЖП</sub> – локализация стриктур (0 – внутripеченочные + проксимальные внепеченочные, 1 – ниже конфлюенса).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p=0,019). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 24,8% наблюдаемой дисперсии рецидива [3]. Шансы рецидива IgG<sub>4</sub>-СХ снижались в 7,5 раз в случае наличия стриктур внепеченочных желчных протоков по сравнению с внутripеченочными и проксимальными внепеченочными стриктурами (Таблица 24) [3].

Таблица 24 – Характеристика связи предиктора модели (локализация стриктур) с вероятностью возникновения рецидива IgG<sub>4</sub>-ассоциированного склерозирующего холангита

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

Была выявлена связь между проведением хирургического вмешательства на желчных протоках и рецидивирующим течением IgG<sub>4</sub>-СХ, только в случае наличия стриктур внепеченочных желчных протоков, что повышало риск рецидива в 12 раз (Таблица 25) [3].

Таблица 25 – Характеристики связи предикторов модели (хирургические вмешательства и локализация стриктур) с вероятностью возникновения рецидива IgG<sub>4</sub>-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 развития рецидива [3]. 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 (Таблица 26, Рисунок 16) [3].

Таблица 26 – Анализ связи медианы времени до установления диагноза с рецидивом IgG<sub>4</sub>-ассоциированного склерозирующего холангита

Категории	Время до установления диагноза (месяц)		p
	Me	Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	
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.

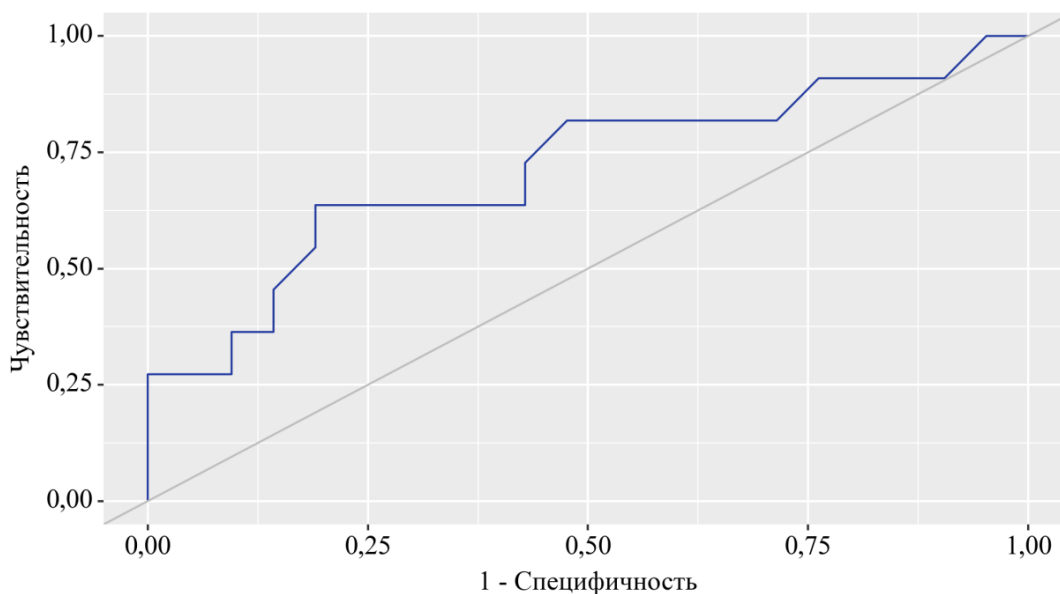


Рисунок 16 – ROC-кривая, характеризующая влияние длительности периода до установления диагноза на рецидив IgG<sub>4</sub>-ассоциированного склерозирующего холангита. Площадь под ROC-кривой составила  $0,714 \pm 0,101$  с 95% ДИ: 0,516–0,912. Полученная модель была статистически значимой ( $p=0,049$ )

### 3.2.3 Исходы и осложнения IgG<sub>4</sub>-ассоциированного склерозирующего холангита

На момент завершения исследования полный клинический и лабораторно-инструментальный ответ наблюдался у 60,6% пациентов ( $n=20$ ). Нормализация уровня IgG<sub>4</sub> сыворотки (серологическая ремиссия) была достигнута у 4% пациентов. Ремиссия по данным лучевых методов исследования была достигнута у 22%.

У 60,6% пациентов ( $n=20$ ) были отмечены осложнения, среди которых цирроз печени – 10% ( $n=2$ ), тромбоз селезеночной вены – 15% ( $n=3$ ), портальная гипертензия – 25% ( $n=5$ ), варикозное расширение вен пищевода (ВРВП)– 15% ( $n=3$ ), кровотечение из ВРВП – 5% ( $n=1$ ), экзокринная недостаточность поджелудочной железы – 25% ( $n=5$ ), ХК – 5% ( $n=1$ ), восходящий холангит – 75% ( $n=15$ ).

Развитие восходящего холангита отмечалось только у пациентов, подвергшихся хирургическим вмешательствам на желчных протоках (Таблица 27).

Таблица 27 – Сравнение частоты возникновения восходящего холангита в зависимости от выполненного вмешательства на желчных протоках

Показатель	Категории	Дренирование и стентирование желчных протоков		p
		отсутствие хирургических вмешательств на желчных протоках	хирургические вмешательства на желчных протоках	
Восходящий холангит	Наличие	0 (0%)	15 (93,7%)	<0,001
	Отсутствие	17 (100%)	1 (6,3%)	

Примечание: Используемый метод – точный критерий Фишера.

Осложнения чаще наблюдались у пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ по сравнению с ПСХ (60,6% vs 35,8%, p=0,019). Наиболее выраженные различия отмечались в частоте восходящего холангита (45,5% vs 7,5%, p<0,001), экзокринной панкреатической недостаточности (15,2% vs 3,0%, p=0,038) и тромбоза вен портальной системы, который встречался только в группе IgG<sub>4</sub>-СХ (9,1% vs 0%, p=0,034). Цирроз печени значительно чаще развивался у пациентов с ПСХ (28,4%) по сравнению с IgG<sub>4</sub>-СХ (6,1%), p=0,010. Цирроз печени класса А по шкале Child-Pugh был выявлен у 78,9% (n=15) пациентов с ПСХ, 15,8% (n=3) – класс В, 5,3% (n=1) – класс С. При IgG<sub>4</sub>-СХ все случаи цирроза (n=2) соответствовали классу А по Child-Pugh. Встречаемость портальной гипертензии, ВРВП, кровотечений из ВРВП, ХК и папиллита не имела статистически значимых различий между группами.

Отдельного внимания заслуживает случай развития ХК у 57-летнего пациента через год после возникновения безболевого желтухи и значительной потери веса (на 15 кг за 2 месяца). При обследовании была заподозрена ХК. Выполнено наружное дренирование протоков правой и левой долей печени. При многократных морфологических исследованиях биоптатов, полученных в ходе внутрипротоковых биопсий, опухолевые клетки не были обнаружены. По результатам биопсии печени отмечалась морфологическая картина слабого паренхиматозно-канальцевого билирубиностаза (стадия разрешения), слабой холангиопатии, очагового склероза «муарового» вида. Несмотря на условную репрезентативность биоптата и принимая во внимание клиничко-лабораторные

данные (повышенный уровень IgG<sub>4</sub> в сыворотке, отсутствие прогрессирования симптомов в течение года), выявленные изменения соответствовали IgG<sub>4</sub>-СХ. В феврале 2023 г. на фоне длительного приема нестероидных противовоспалительных препаратов у пациента развилось желудочно-кишечное кровотечение. Пациент был госпитализирован с уровнем гемоглобина 90 г/л. При ЭГДС выявлены множественные эрозии желудка. Однако в марте 2023 г. при повторной ЭГДС были обнаружены ВРВП 2 степени; в желудке – картина портальной гастропатии легкой степени по McCormack, рубец на передней стенке желудка. При выполнении МРТ органов брюшной полости с контрастным усилением выявлено образование в области конfluence с прорастанием в воротную вену и муфтообразной инфильтрацией общей печеночной артерии. На основании данных МРТ и динамики заболевания можно говорить о развитии ХК на фоне IgG<sub>4</sub>-СХ.

Сравнение частоты осложнений у пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ и ПСХ представлено в Таблице 28.

Таблица 28 – Сравнительная характеристика осложнений у пациентов с IgG<sub>4</sub>-ассоциированным склерозирующим холангитом и первичным склерозирующим холангитом

Показатели	Категории	Группа		p
		IgG <sub>4</sub> -СХ	ПСХ	
Осложнения, абс. (%)	Наличие	<b>20 (60,6%)</b>	24 (35,8%)	0,019
	Отсутствие	13 (39,4%)	43 (64,2%)	
Цирроз печени, абс. (%)	Наличие	2 (6,1%)	<b>19 (28,4%)</b>	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	<b>5 (15,2%)</b>	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%)	
ХК, абс. (%)	Наличие	1 (3,0%)	2 (3,0%)	1,000
	Отсутствие	32 (97,0%)	65 (97,0%)	

## Продолжение Таблицы 28

Тромбоз портальных вен, абс. (%)	Наличие	<b>3 (9,1%)</b>	0 (0,0%)	0,034
	Отсутствие	30 (90,9%)	67 (100,0%)	
Папиллит БДС, абс. (%)	Наличие	2 (6,1%)	0 (0,0%)	0,107

### 3.2.4 Клинические варианты течения IgG<sub>4</sub>-ассоциированного склерозирующего холангита

Из-за низкой распространенности IgG<sub>4</sub>-СХ недостаточно данных о различных вариантах течения данного заболевания. Пациенты часто подвергаются хирургическим вмешательствам еще до установления точного диагноза из-за схожести клинико-лучевой картины с ХК. Поэтому изучение клинических проявлений и особенностей течения IgG<sub>4</sub>-СХ имеет решающее значение для своевременной диагностики и выбора оптимальной терапии. В данной главе представлены различные варианты клинических проявлений и течения я IgG<sub>4</sub>-СХ, выявленные в нашем исследовании.

На основании клинических проявлений можно выделить следующие варианты IgG<sub>4</sub>-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. Чаше встречается, когда на первый план выступают проявления АИП 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 IgG<sub>4</sub>-СХ и IgG<sub>4</sub>-СХ в рамках системной IgG<sub>4</sub>-АБ.
- 2) IgG<sub>4</sub>-СХ с поражением внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков или сочетанным поражением.

Таким образом, IgG<sub>4</sub>-СХ характеризуется разнообразием клинических проявлений и вариантов течения, что требует индивидуального подхода к диагностике и лечению каждого пациента. На основании литературных данных и результатов данного исследования на Рисунке 17 представлен возможный алгоритм ведения пациентов.

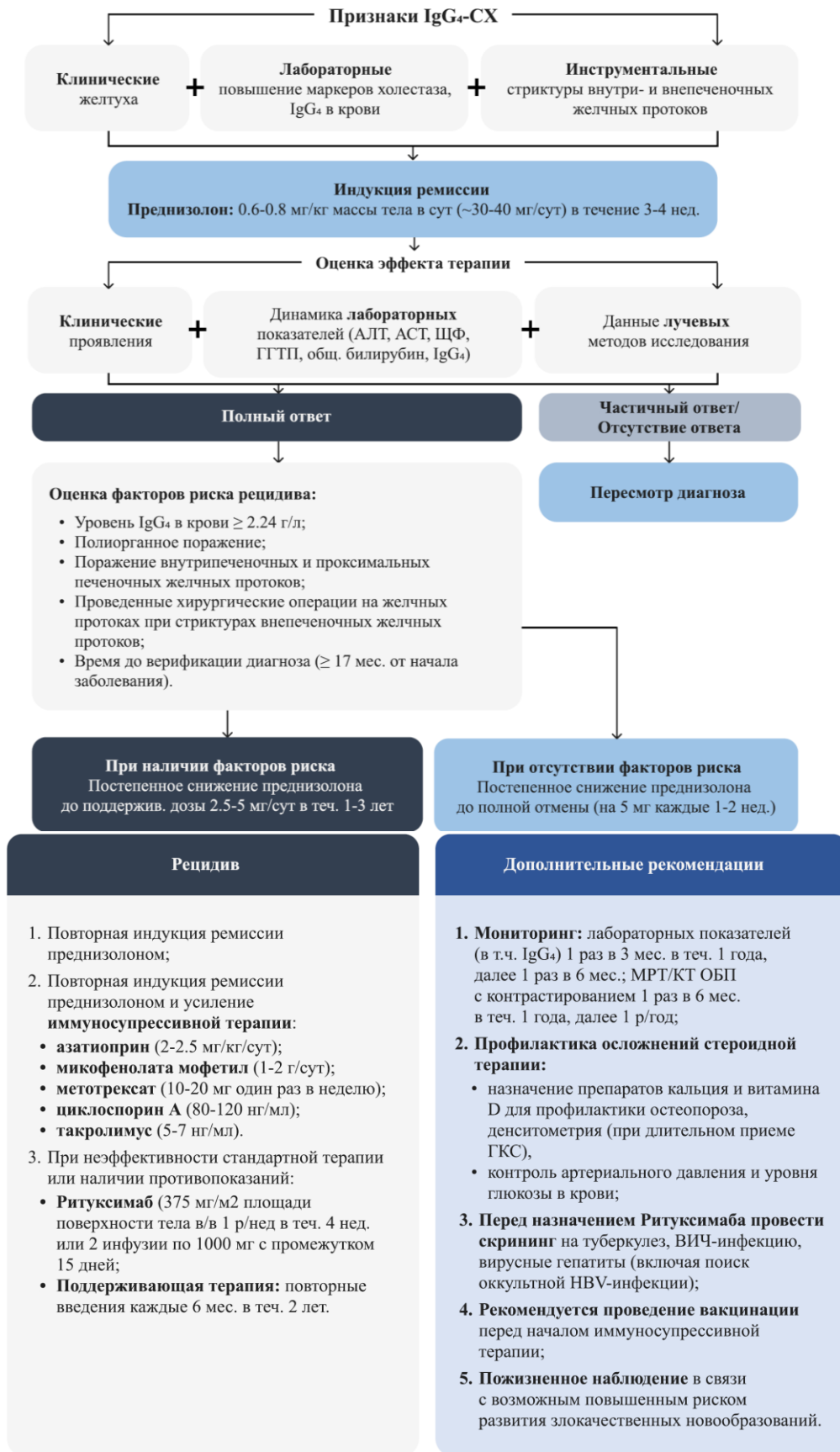


Рисунок 17 – Схема терапии и ведения пациентов с IgG<sub>4</sub>-ассоциированным склерозирующим холангитом

### 3.3 Клинические наблюдения

#### 3.3.1 Клиническое наблюдение 1

Пациент Ц., 61 года, обратился в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко с жалобами на пожелтение кожи и склер, потемнение мочи, кожный зуд, снижение массы тела на 12 кг за 4 месяца, общую слабость, снижение аппетита.

В декабре 2022 г. пациент впервые отметил появление желтухи. При обследовании в биохимическом анализе крови отмечалось повышение общего билирубина до 270 мкмоль/л преимущественно за счет прямой фракции – 213 мкмоль/л, повышение маркеров холестаза: ЩФ – 1118 Ед/л, ГГТП – 884 Ед/л; повышение АЛТ – до 250 Ед/л и АСТ – до 92 Ед/л. По данным МРТ органов брюшной полости в области конfluence долевых протоков с переходом на сегментарные протоки определялось опухолевидное образование размером 2,8×2,1 см, без четких границ с прилежащей печеночной паренхимой на уровне IV сегмента (Рисунок 18), невыраженное увеличение головки поджелудочной железы до 3,3 см.

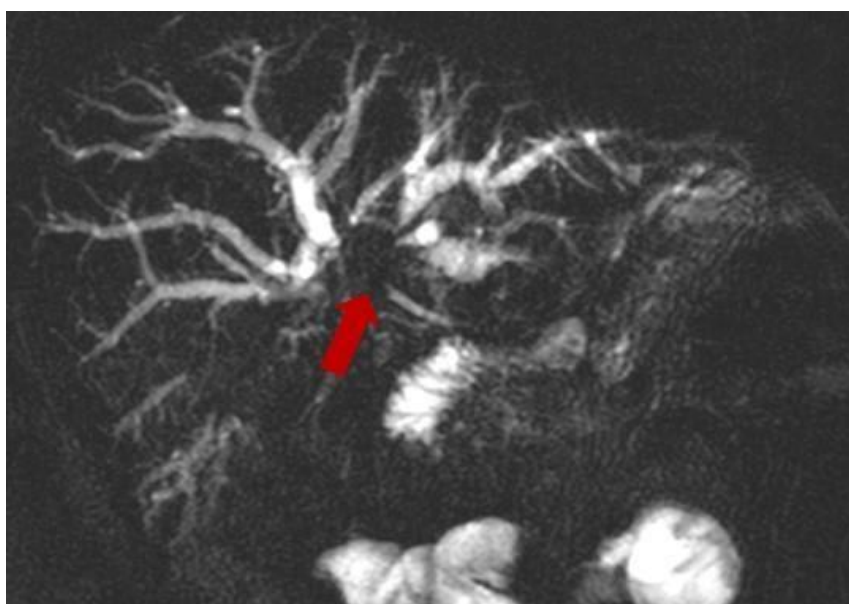


Рисунок 18 – МРХПГ, стриктура в области конfluence (стрелка)

При исследовании онкомаркеров зафиксировано умеренное повышение СА19-9 до 54 Ед/л (норма: 0–37 Ед/л), в то время как уровни альфа-фетопротеина и ракового эмбрионального антигена находились в пределах нормы, у пациента была заподозрена ХК. Для морфологической верификации диагноза была выполнена внутривенная биопсия и стентирование желчных протоков. Однако материал биопсии оказался неинформативным. Через четыре недели уровень общего билирубина увеличился до 598 Ед/л, стентирование оказалось неэффективным, и стент был удален.

Было проведено исследование уровня IgG<sub>4</sub> в крови, который составил 2,28 г/л (норма: 0,1–1,35 г/л), что позволило предположить наличие IgG<sub>4</sub>-СХ. Пациенту был введен дексаметазон в дозе 8 мг однократно, затем 4 мг ежедневно в течение 6 дней. Повторное МРТ брюшной полости показало уменьшение размеров перидуктального инфильтрата и степени сужения желчных протоков, размеры поджелудочной железы остались прежними (Рисунок 19). Однако через месяц у пациента вновь появились жалобы на желтуху, в анализах крови было зафиксировано повышение общего билирубина до 179 мкмоль/л, ЩФ – до 1156 Ед/л, АЛТ – до 59 Ед/л и АСТ – до 51 Ед/л. В связи с возобновлением симптомов пациент впервые обратился в клинику в марте 2023 г.



Рисунок 19 – МРХПГ, уменьшение размеров перидуктального инфильтрата и степени сужения желчных протоков

Данные объективного осмотра: состояние средней тяжести. Сознание ясное. Рост – 168 см, вес – 53 кг, ИМТ – 18,78 кг/м<sup>2</sup>. Температура тела – 36,7°C. Кожа и видимые слизистые желтушного цвета, умеренной влажности, с эксфолиациями на передней поверхности голеней. Периферических отеков не обнаружено. Периферические лимфатические узлы не увеличены. При пальпации щитовидная железа не увеличена, мягко-эластичной консистенции, безболезненная. Поверхность гладкая, контуры ровные. Перешеек и обе доли пальпируются, симметричны. Околоушные, поднижнечелюстные слюнные железы при осмотре и пальпации не увеличены, безболезненны, мягко-эластичной консистенции. Кожа над ними не изменена. При осмотре области слезных желез видимых изменений нет. Отека и припухлости в верхне-наружном квадранте орбиты не наблюдается. Положение глазных яблок правильное, симметричное. ЧДД – 16 в минуту. В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушивались. АД – 110/80 мм рт. ст., ЧСС = пульс – 70 ударов в минуту. Тоны сердца звучные, шумы не выслушивались. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, нижний край печени острый, не выступает из-под края реберной дуги. Область проекции поджелудочной железы и желчного

пузыря безболезненны при пальпации. Селезенка не увеличена. Стул оформленный, 1 раз в день, без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного осмотра пациенту был установлен предварительный диагноз. Основное заболевание: IgG<sub>4</sub>-ассоциированная болезнь: IgG<sub>4</sub>-ассоциированный склерозирующий холангит с поражением внутри- и внепеченочных желчных протоков; аутоиммунный панкреатит 1 типа. Осложнения: механическая желтуха. Транспапиллярное стентирование общего желчного протока 22.12.2022, удаление стента 27.01.2023.

Пациентом было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

При обследовании в общем анализе крови: гемоглобин – 127 г/л, эритроциты –  $4,15 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты –  $7,6 \times 10^9$ /л, тромбоциты –  $647 \times 10^9$ /л, эозинофилы –  $0,16 \times 10^9$ /л, СОЭ – 21 мм/ч. В биохимическом анализе крови: АЛТ – 65 Ед/л; АСТ – 57 Ед/л; ГГТП – 85 Ед/л; ЩФ – 453 Ед/л; общий билирубин – 197 мкмоль/л; прямой билирубин – 106 мкмоль/л; общий белок – 74 г/л; альбумин – 34,3 г/л; холестерин – 5,37 ммоль/л, глюкоза – 10,8 мг/л; креатинин – 66 мкмоль/л; натрий – 135 ммоль/л; калий – 6,2 ммоль/л, СРБ – 10 мг/л; IgG – 18,63 г/л, IgG<sub>4</sub> – 3,01. В коагулограмме: процент протромбина по Квику – 125%; МНО – 0,94; фибриноген – 4,45 г/л. Анализ мочи без особенностей.

По данным УЗИ органов брюшной полости выявлены УЗ-признаки очаговой формы стеатоза (Рисунок 20). Внутрипеченочные желчные протоки неравномерно расширены в обеих долях: бисегментарные диаметром 2,6–4 мм, сегментарные до 2,4 мм, локально диаметр протока 5S расширен до 6 мм. Стенки протоков тонкие, гиперэхогенные. Главные долевого протоки: правый диаметром – 6,2 мм, левый диаметром – 4,6 мм, характеризуются утолщением стенок до 2,5–3 мм с повышенной эхогенностью и нитевидным просветом. Гепатикохоледох визуализируется практически на всем протяжении, расширен с внешним диаметром 8,5–10,4 мм, стенки диффузно утолщены до 3,2–4,5 мм, средней эхогенности, просвет определяется до 2,8 мм. Ближе к интрапанкреатической части

наблюдается сужение общего желчного протока, интрапанкреатическая часть осмотра недоступна. В области ворот печени визуализируются лимфатические узлы размером до 12×5 мм.

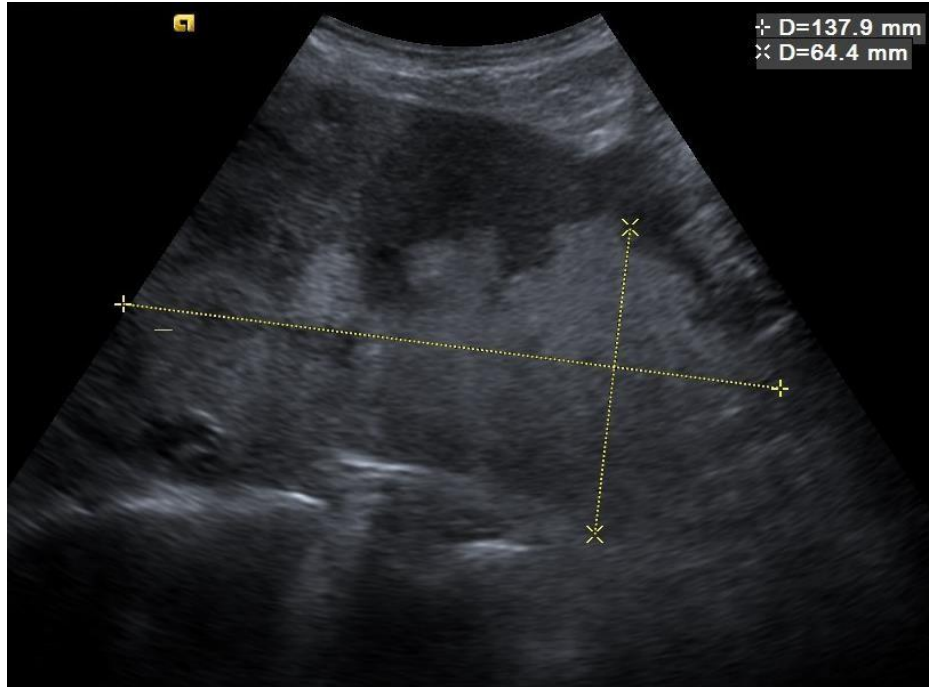


Рисунок 20 – УЗИ печени, сегментарный стеатоз размерами 138×64 мм

При ЭГДС: эндоскопическая картина хронического гастрита, выраженного желчного дуодено-гастрального рефлюкса, хронического дуоденита, ксантомы антрального отдела желудка, гетеротопия железистого эпителия в шейном отделе пищевода.

При МРТ органов брюшной полости: МРТ-картина инфильтративного перидуктального поражения внутри- и внепеченочных желчных протоков, хронического панкреатита в большей степени соответствует аутоиммунному панкреатиту и IgG<sub>4</sub>-ассоциированной холангиопатии, менее вероятен неопластический процесс. За период с 01.02.2023 по 03.03.2023 отмечается исчезновение достоверных признаков перидуктальной инфильтрации, увеличение выраженности четкообразной деформации желчных протоков в обеих долях печени (ранее преимущественно в левой), появление мозаичного характера контрастирования паренхимы печени в артериальную фазу (более выражено в

правой доле), появление сегментарного стеатоза в левой части SII и SI, небольшое увеличение размера головки поджелудочной железы до 3,28 см (Рисунок 21).

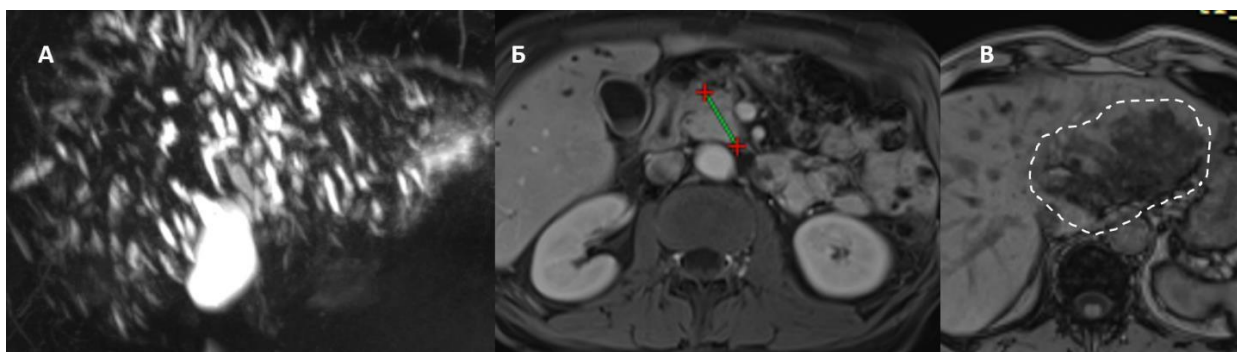


Рисунок 21 – МРТ: четкообразная деформация желчных протоков в обеих долях печени (А); небольшое увеличение размеров головки поджелудочной железы до 3,28 см (Б); сегментарный стеатоз в SII-левой порции SI (В)

Таким образом, возраст появления первых симптомов – 61 год. Пациент относится к «синим воротничкам» (работает машинистом сельскохозяйственной техники и контактирует с удобрениями для растений). В анамнезе отмечались эпизоды желтухи. Инструментальные исследования выявили увеличение головки поджелудочной железы. По данным колоноскопии эрозивно-язвенные изменения в кишечнике не выявлены. В анализе крови: IgG<sub>4</sub> – 2,28 г/л; IgG – 18,63 г/л; холестерин – 5,34 ммоль/л; эозинофилы –  $0,16 \times 10^9$ /л. На основании внесенных данных в онлайн-калькулятор дифференциальной диагностики было определено, что наиболее вероятным диагнозом является IgG<sub>4</sub>-СХ.

Для морфологической верификации диагноза проведена биопсия печени. При гистологическом исследовании биоптатов печени выявлены желчные протоки с признаками умеренной холангиопатии и очагового перихолангита: слабо выраженная инфильтрация лимфо-макрофагальными элементами с примесью небольшого количества нейтрофилов и эозинофилов, а в отдельных трактах – плазмоциты. Слабый склероз портальных трактов, напоминающий «муаровый» рисунок, слабый склероз стенок центральных вен. Морфологическая картина характерна для хронического гепатита низкой гистологической активности, ИГА

по Knodell: 0-3-1-1 (5); стадия фиброза: 1. В пределах присланного материала признаков первичного склерозирующего холангита не обнаружено (Рисунок 22).

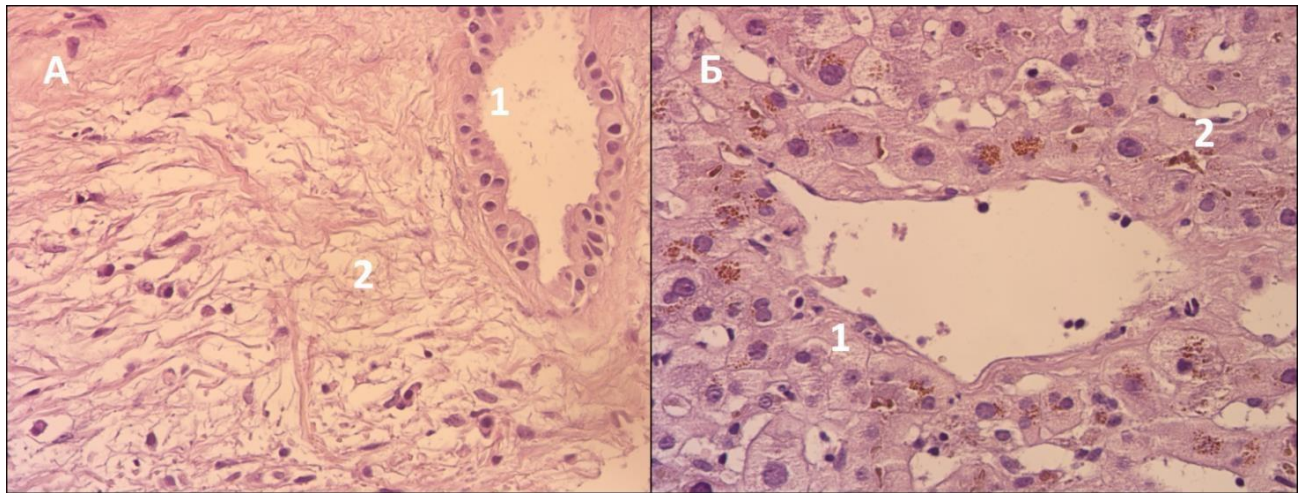


Рисунок 22 – Ткань печени, гем-эоз,  $\times 400$ : А 1 – признаки холангиопатии; А 2 – «муаровый» фиброз; Б 1 – гидропическая дистрофия гепатоцитов; Б 2 – каналец Геринга умеренно расширен, заполнен слепками густой желчи

Для подтверждения IgG<sub>4</sub>-СХ проведено ИГХ-исследование (Рисунок 23). При исследовании кусочков ткани печени с антителами к IgG<sub>4</sub> выявлены очаговые скопления положительно окрашенных плазматиков, преимущественно в перидуктальной соединительной ткани. Количество позитивно окрашенных клеток варьировало от 6 до 23, средняя величина – 15 клеток в 1 п/з при увеличении  $\times 400$ . При исследовании с антителами к CD138 также выявлены очаговые скопления положительно окрашенных плазматиков в фиброзной строме, включая перидуктальную область. Количество позитивно окрашенных клеток варьировало от 9 до 22, средняя величина – 14,67 клетки в п/з при увеличении  $\times 400$ . Отношение IgG<sub>4</sub>/CD138 = 1,022. Полученные данные в сочетании с анамнезом и морфологическими находками в ткани печени свидетельствуют в пользу IgG<sub>4</sub>-СХ.

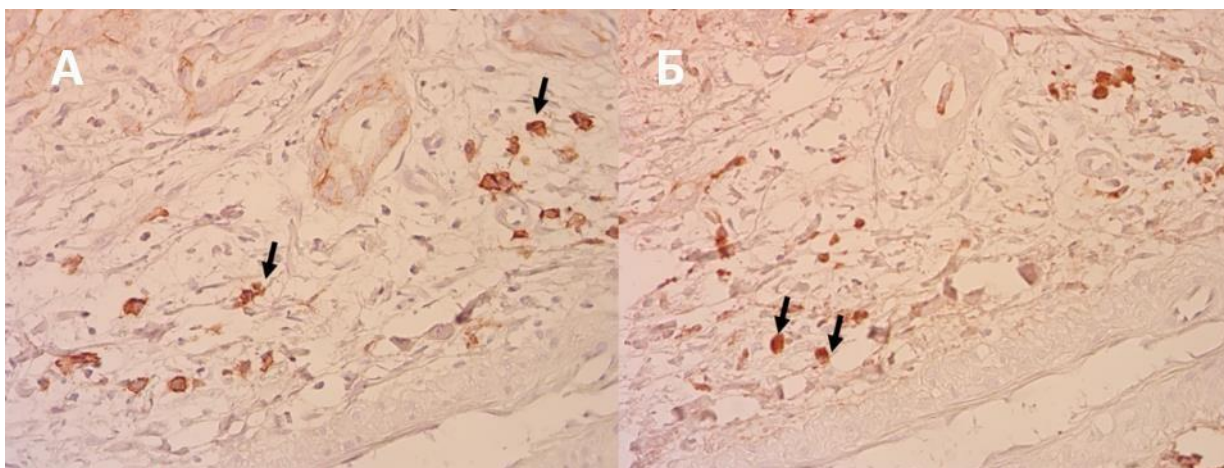


Рисунок 23 – Ткань печени: (А) ИГХ-исследование с антителами IgG<sub>4</sub>, ×400, IgG<sub>4</sub> + плазмоциты (стрелка); (Б) ИГХ-исследование с антителами CD138, ×400, IgG + плазмоциты (стрелка)

Пациенту был установлен клинический диагноз: IgG<sub>4</sub>-ассоциированная болезнь: IgG<sub>4</sub>-ассоциированный склерозирующий холангит с поражением внутри- и внепеченочных желчных протоков. Аутоиммунный панкреатит 1 типа. Транспапиллярное стентирование общего желчного протока 22.12.2022, удаление стента от 27.01.2023.

Пациенту была назначена индукционная терапия преднизолоном в дозе 40 мг в сутки на протяжении 1 месяца с последующим постепенным снижением дозы на 5 мг в неделю до достижения поддерживающей дозы 5 мг в сутки для длительного приема.

На фоне лечения через 1 месяц наблюдалась регрессия желтухи и увеличение массы тела на 3 кг. При обследовании в общем анализе крови: гемоглобин – 135 г/л, эритроциты –  $5,12 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты –  $6,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты –  $397 \times 10^9$ /л, СОЭ – 13 мм/ч. В биохимическом анализе крови: АЛТ – 82 Ед/л; АСТ – 47 Ед/л; ГГТП – 92 Ед/л; ЩФ – 247 Ед/л; общий билирубин – 47 мкмоль/л, IgG<sub>4</sub> – 1,89 г/л, натрий – 142 ммоль/л; калий – 4,3 ммоль/л.

По данным МРТ органов брюшной полости и МРХПГ (Рисунок 24) отмечено уменьшение перидуктального инфильтрата внутрипеченочных желчных протоков в обеих долях печени и нормализация размеров головки поджелудочной железы (уменьшение до 2 см).

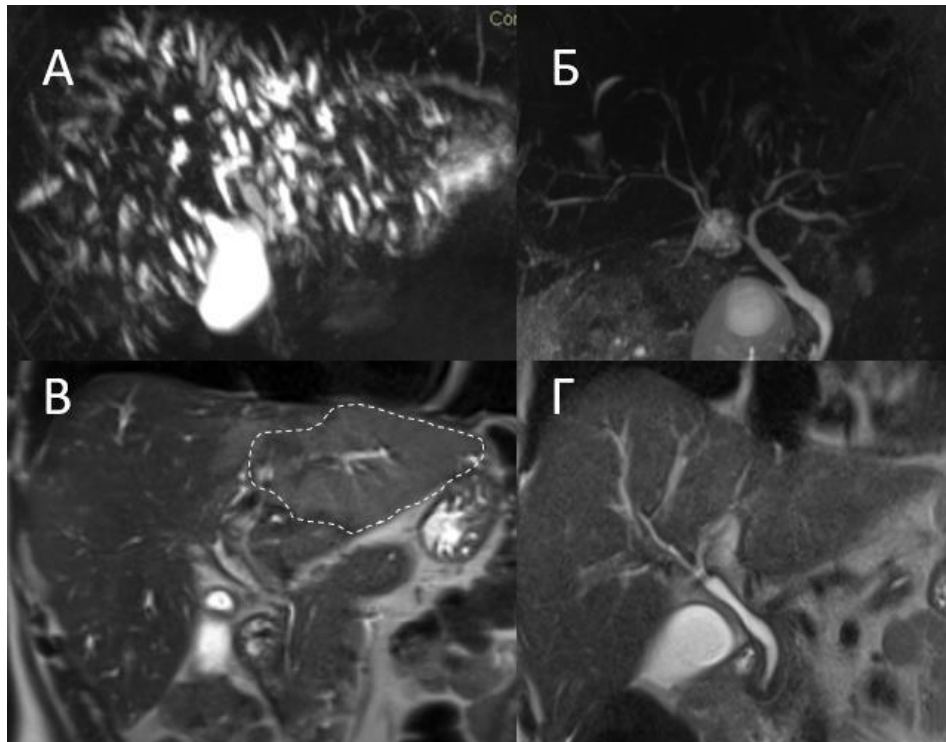


Рисунок 24 – МРХПГ (А, Б), исчезновение четкообразной деформации желчных протоков; МРТ (В, Г), сегментарный стеатоз значительно уменьшился

Учитывая вовлечение внутрипеченочных желчных протоков, стентирование желчных протоков в анамнезе и значительное повышение уровня сывороточного IgG<sub>4</sub> (>2,7 г/л), пациент относится к группе высокого риска по рецидиву IgG<sub>4</sub>-АБ. Поэтому было принято решение после завершения курса индукционной терапии назначить поддерживающую терапию преднизолоном в дозе 5 мг на 2 года. На момент завершения исследования пациент сохранял ремиссию на протяжении 12 месяцев. Таким образом, данный клинический случай характеризуется желтушным вариантом течения с достижением стойкой ремиссии после однократного индукционного курса ГКС.

Данное наблюдение подтвердило, что у пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ при поражении конфлюенса (тип 4) изменения желчных протоков могут быть ошибочно интерпретированы как ХК. Исследование сывороточного IgG<sub>4</sub> и проведение биопсии печени позволили верифицировать диагноз. Применение ГКС привело к быстрому рентгенологическому и клиническому улучшению. Также примечательной является динамичность картины изменений желчных протоков: изначально изменения желчных протоков соответствовали типу 4 (стриктура в

области ворот печени), однако в дальнейшем изменения приобрели вид, характерный для ПСХ, с «четкообразным» изменением внутripеченочных желчных протоков. Диагноз пациента совпал с результатом онлайн-калькулятора дифференциальной диагностики, что свидетельствует о его практической пользе в данном клиническом случае.

### **3.3.2 Клиническое наблюдение 2**

Пациент М., 42 лет, был госпитализирован в отделение хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко с жалобами на жидкий стул до 6–8 раз в стуки без патологических примесей.

В феврале 2019 г. у пациента появилась желтуха и боль в эпигастрии. По данным КТ органов брюшной полости был выявлен псевдотуморозный панкреатит, расширение внутри- и внепеченочных желчных протоков, стриктура терминального отдела общего желчного протока. В биохимическом анализе крови отмечалось повышение АЛТ – до 204 Ед/л, АСТ – до 86 Ед/л, общего билирубина – до 270 мкмоль/л преимущественно за счет прямой фракции – 124 мкмоль/л. Было проведено стентирование общего желчного протока, что привело к купированию желтухи. Однако в мае 2019 г. возник повторный эпизод желтухи и боль в верхних отделах живота. При УЗИ органов брюшной полости обнаружено гипоэхогенное образование головки поджелудочной железы размерами 56×47 мм неоднородной структуры с бугристыми нечеткими контурами, увеличение парапанкреатических лимфатических узлов до 20–25 мм по длинной оси и расширение общего желчного протока до 12 мм. В последующем при выполнении ЭРХПГ было выявлено расширение верхней и средней трети общего желчного протока до 19 мм, левого и правого долевого протоков – до 8 мм, на уровне нижней трети общего желчного протока определялось сужение и деформация просвета протяженностью 6 см. Для исключения злокачественного новообразования желчных протоков проведен транспапиллярный забор цитологического материала щеточным методом, по

результатам которого выявлена гиперплазия эпителия, на отдельных участках с образованием папиллярных структур, скопление миксоматозного вещества. В ходе тонкоигольной пункции образования головки поджелудочной железы был обнаружен призматический эпителий, преимущественно дегенеративно измененный. В дальнейшем был установлен стент в общий желчный проток.

Через месяц у пациента произошел третий эпизод желтухи. По данным МРТ органов брюшной полости головка поджелудочной железы была увеличена до 55×53 мм, а при МРХПГ выявлены стриктуры в терминальном отделе общего желчного протока и области конfluence (Рисунок 25). Кроме того, увеличенная головка поджелудочной железы привела к частичной дуоденальной непроходимости. Пациенту было проведено оперативное вмешательство, включающее холецистэктомию, формирование гепатикоэнтероанастомоза, гастроэнтероанастомоза и межкишечного анастомоза. Во время операции были взяты образцы тканей поджелудочной железы, печени и лимфатического узла для морфологического исследования.

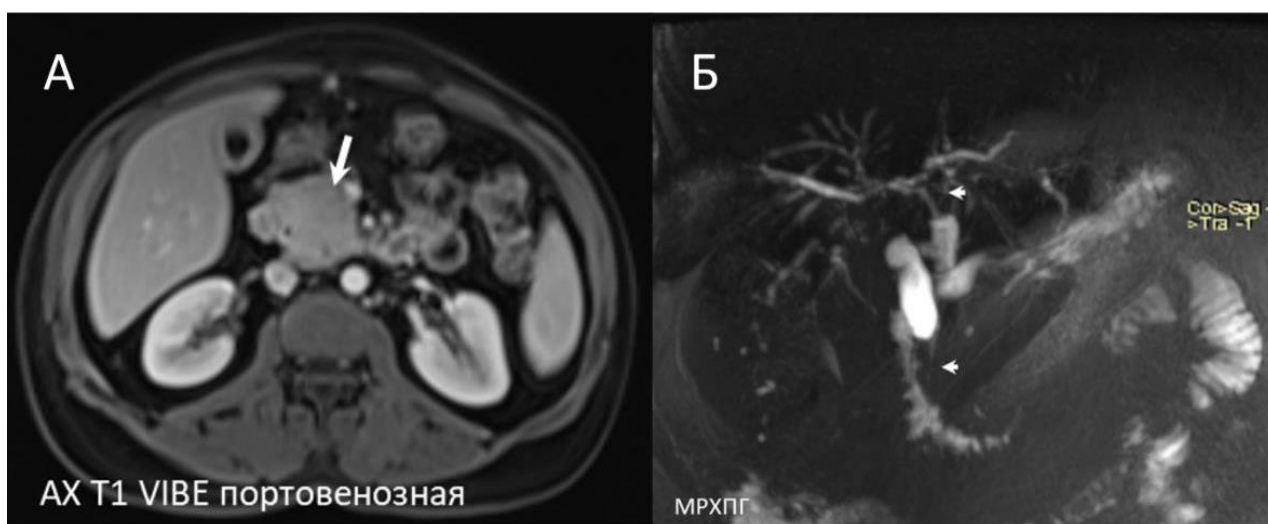


Рисунок 25 – МРТ: головка поджелудочной железы 55×53 мм (стрелка), контуры бугристые, имеется кистозная структура до 50 мм, главный панкреатический проток расширен до 3 мм, расширены боковые протоки (А); МРХПГ– стриктура в терминальном отделе общего желчного протока и области конfluence (короткие стрелки) (Б)

По результатам морфологического исследования было установлено следующее: ткань лимфатического узла без признаков опухолевого роста; фрагменты ткани печени с перидуктальным склерозом и лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, злокачественные элементы не выявлены; ткань поджелудочной железы субтотально замещена очагами склероза с выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, элементы злокачественного роста не обнаружены.

Учитывая наличие лимфоплазмоцитарной инфильтрации, было проведено ИГХ- исследование с антителами к IgG<sub>4</sub> и IgG. Результаты исследования показали диффузное позитивное окрашивание IgG<sub>4</sub>-положительных клеток в фиброзной воспалительно-инфильтрированной ткани поджелудочной железы, стенке желчного пузыря, а также в тканях печени и лимфатических узлов (более 100 IgG<sub>4</sub>-положительных клеток в п/з при  $\times 400$  увеличении, соотношение IgG<sub>4</sub>/IgG >40%).

После оперативного вмешательства желтуха не рецидивировала, однако через 5 месяцев у пациента появилась диарея. Пациент впервые обратился в клинику в октябре 2020 г.

Данные объективного осмотра: состояние средней тяжести. Сознание ясное. Рост – 176 см, вес – 81 кг, ИМТ – 26,15 кг/м<sup>2</sup>. Температура тела – 36,5 °С. Кожа физиологической окраски, чистая, умеренной влажности, послеоперационный рубец по срединной линии живота. Видимые слизистые бледно-розовые, чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. При пальпации щитовидная железа не увеличена, мягко-эластичной консистенции, безболезненная. Поверхность гладкая, контуры ровные. Перешеек и обе доли пальпируются, симметричны. Околоушные, поднижнечелюстные слюнные железы при осмотре и пальпации не увеличены, безболезненны, мягко-эластичной консистенции. Кожа над ними не изменена. При осмотре области слезных желез видимых изменений нет. Отека и припухлости в верхне-наружном квадранте орбиты не наблюдается. Положение глазных яблок правильное, симметричное. ЧДД – 19 в минуту. SatO<sub>2</sub>: 98%. При перкуссии грудной клетки над легочными полями ясный легочный звук.

При аускультации дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. Границы сердца не расширены. Тоны ритмичные, шумы не выслушиваются. ЧСС = пульс – 75 ударов в минуту. АД – 120/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, область проекции поджелудочной железы безболезненна. Край печени пальпируется по краю реберной дуги, острый, безболезненный. Селезенка не пальпируется, при перкуссии – 11x7 см. Симптомов раздражения брюшины нет. При аускультации перистальтика кишечника активная. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул до 8 раз в сутки, кашицеобразный, без патологических примесей.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного осмотра пациенту был установлен предварительный диагноз. Основное заболевание: IgG<sub>4</sub>-ассоциированная болезнь: АИП 1 типа, холангит с поражением внепеченочных желчных протоков, лимфаденопатия забрюшинных лимфатических узлов. Стентирование общего желчного протока 27.02.2019 и 28.05.2019 г. по поводу рецидивирующей механической желтухи. Операция по наложению гепатикоэнтероанастомоза, гастроеюноанастомоза и межкишечного анастомоза была выполнена 11.07.2019 года по поводу частичной дуоденальной непроходимости. Холецистэктомия. Осложнение: экзокринная недостаточность поджелудочной железы.

Пациентом было подписано информированное согласие на участие в исследовании.

При обследовании в общем анализе крови: гемоглобин – 139 г/л, эритроциты –  $5,15 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты –  $6,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты –  $207 \times 10^9$ /л, эозинофилы –  $0,3 \times 10^9$ /л, СОЭ – 32 мм/ч. В биохимическом анализе крови: АЛТ – 54 Ед/л; АСТ – 42 Ед/л; ГГТП – 8 Ед/л; ЩФ – 384 Ед/л; общий билирубин – 7 мкмоль/л; прямой билирубин – 2,6 мкмоль/л; общий белок – 88 г/л; альбумин – 42,9 г/л; глюкоза – 4,2 мг/л; креатинин – 74,01 мкмоль/л; СРБ – 5 мг/л; натрий – 144 ммоль/л; калий – 4,1 ммоль/л, IgG – 19 г/л, IgG<sub>4</sub> – 3,18 г/л.

Реакция на скрытую кровь в кале отрицательная. Токсины клостридий А и В в кале (метод ИФА) не выявлены. ПЦР кала на *Shigella* spp./ *Salmonella* spp./ *Campylobacter* spp./ *Adenovirus* F/ *Rotavirus* A/ *Norovirus* 2/ *Astrovirus* – отрицательные. Кальпротектин фекальный – 557,6 мкг/г (норма <80 мкг/г). Панкреатическая эластаза-1 кала – 500 мкг/г.

По данным КТ органов брюшной полости внутриспеченочные желчные протоки не расширены; в желчных протоках выявлен газ. Размеры поджелудочной железы: головка – 36 мм, тело – 38 мм, хвост – 27 мм. В области тела и хвоста поджелудочной железы визуализируется объемное образование с неровными, нечеткими контурами размером 65×31×37 мм. Главный панкреатический проток и дистальный отдел общего желчного протока не расширены (Рисунок 26).

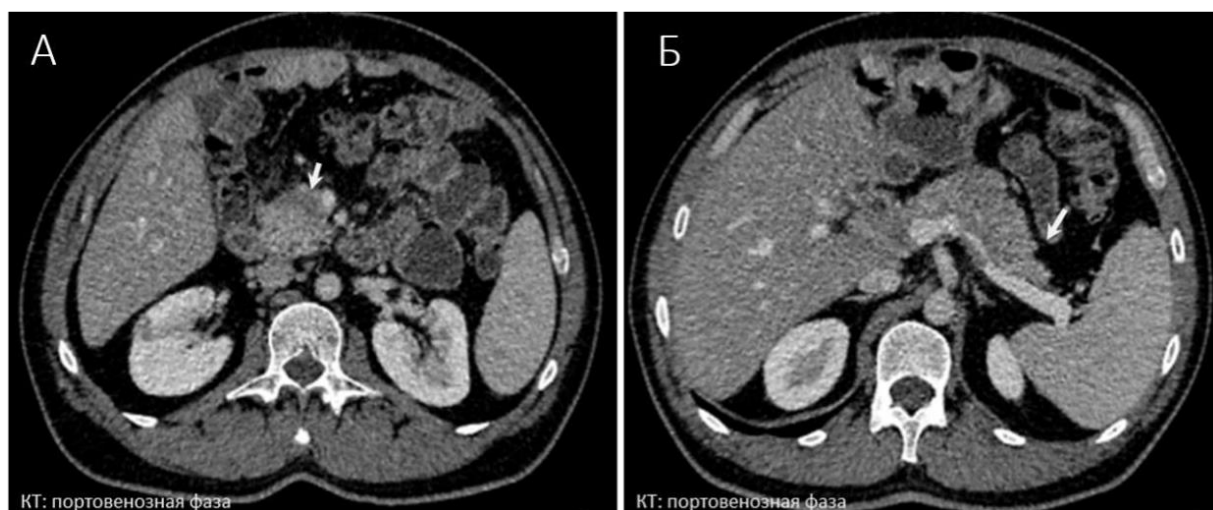


Рисунок 26 – КТ: А – увеличенная головка поджелудочной железы до 36 мм (стрелка); Б – образование с неровными нечеткими контурами размерами 65×31×37 мм в области тела и хвоста поджелудочной железы (стрелка)

При ЭГДС: эндоскопическая картина эрозивного рефлюкс-эзофагита А (Лос-Анджелесская классификация) на фоне недостаточности кардии. Состояние после операции на желудке и тонкой кишке. Выявлены эндоскопические признаки гастрита с атрофией, умеренная рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки.

При колоноскопии: слизистая оболочка терминального отдела подвздошной кишки бархатистая, розового цвета, с множественными приподнятыми язвами и

эрозиями диаметром до 8 мм, окруженными кольцом гиперемии, на фоне неизменной слизистой оболочки. В куполе слепой и восходящей кишки слизистая оболочка с эрозиями размером до 1 мм, покрытыми фибрином, на фоне неизменной слизистой оболочки и сосудистого рисунка. Эндоскопическая картина, вероятнее всего, соответствует болезни Крона (Рисунок 27).

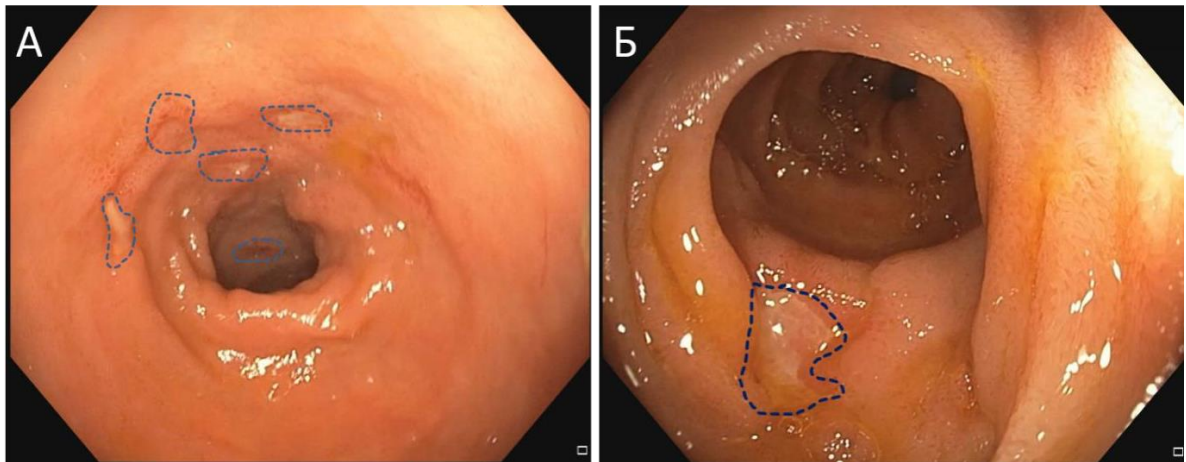


Рисунок 27 – Приподнятые язвы и эрозии подвздошной кишки (А); эрозии в куполе слепой и восходящей кишки (Б)

При морфологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки подвздошной кишки обнаружена очаговая деформация ворсин, в эпителии которых отмечалось повышенное количество бокаловидных клеток, на отдельных участках с признаками повреждения и регенераторными изменениями. Плотность клеточного инфильтрата собственной пластинки неравномерно повышена, в составе которого выявлены лейкоциты. Также были обнаружены крупные лимфоидные скопления и лимфоидные фолликулы (Рисунок 28).

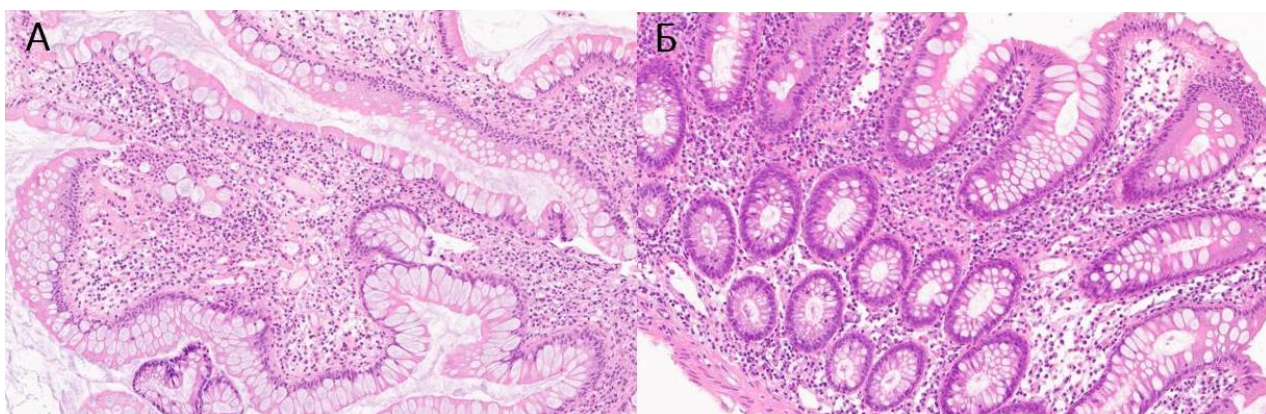


Рисунок 28 – Ткань подвздошной кишки, гем-эоз,  $\times 200$  (А); ткань толстой кишки, гем-эоз,  $\times 200$  (Б)

По данным ИГХ-исследования с антителами к IgG<sub>4</sub> и CD138 в собственной пластинке слизистой обнаружены единичные позитивно окрашенные IgG<sub>4</sub>-положительные плазмоциты. Максимальное количество в поле зрения при увеличении  $\times 400$  составляло 2-3 клетки. При сравнении с общим количеством плазматических клеток, окрашенных антителами к CD138, процент IgG<sub>4</sub>-положительных клеток не превышал 10%. Среди лимфоидной ткани IgG<sub>4</sub>-положительные клетки были многочисленны и распределены диффузно. Их количество достигало 20 клеток в отдельных полях зрения, что составляет менее 40% от количества CD138-положительных клеток. Обнаруженное количество IgG<sub>4</sub>-позитивных клеток в собственной пластинке слизистой и в лимфоидной ткани подвздошной кишки недостаточно для постановки диагноза IgG<sub>4</sub>-ассоциированного илеита и колита.

На основании жалоб пациента, анамнеза, результатов обследования выставлен клинический диагноз:

Основное заболевание:

*Сочетанные заболевания:*

1) IgG<sub>4</sub>-ассоциированная болезнь: АИП 1 типа, IgG<sub>4</sub>-ассоциированный склерозирующий холангит с поражением внепеченочных желчных протоков, лимфаденопатия забрюшинных лимфатических узлов. Стентирование общего желчного протока 27.02.2019 и 28.05.2019 по поводу рецидивирующей механической желтухи. Операция наложения гепатикоэнтероанастомоза,

гастроэюноанастомоза, межкишечного анастомоза, 11.07.2019 по поводу частичной дуоденальной непроходимости. Холецистэктомия.

2) Болезнь Крона: илеоколит, воспалительная форма, впервые выявленный.

Сопутствующие заболевания: ГЭРБ: эрозивный эзофагит степень А по Лос-Анджелесской классификации, недостаточность кардии. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, вне обострения.

Пациенту был назначен индукционный курс преднизолона в дозе 60 мг/сут в течение 4 недель с последующим снижением дозы на 5 мг в неделю, азатиоприн в дозе 150 мг/сут, эзомепразол – 40 мг/сут. Терапия азатиоприном не была начата из-за отказа пациента.

Через месяц от начала лечения у пациента наблюдалась нормализация стула. При контрольном обследовании биохимический анализ крови показал следующие результаты: АЛТ – 40 Ед/л, АСТ – 31 Ед/л, ГГТП – 19 Ед/л, общий билирубин – 22 мкмоль/л, IgG<sub>4</sub> – 1,15 г/л.

По данным КТ органов брюшной полости (08.12.2020) отмечена нормализация размеров поджелудочной железы, образование на границе тела и хвоста поджелудочной железы не визуализируется (Рисунок 29).

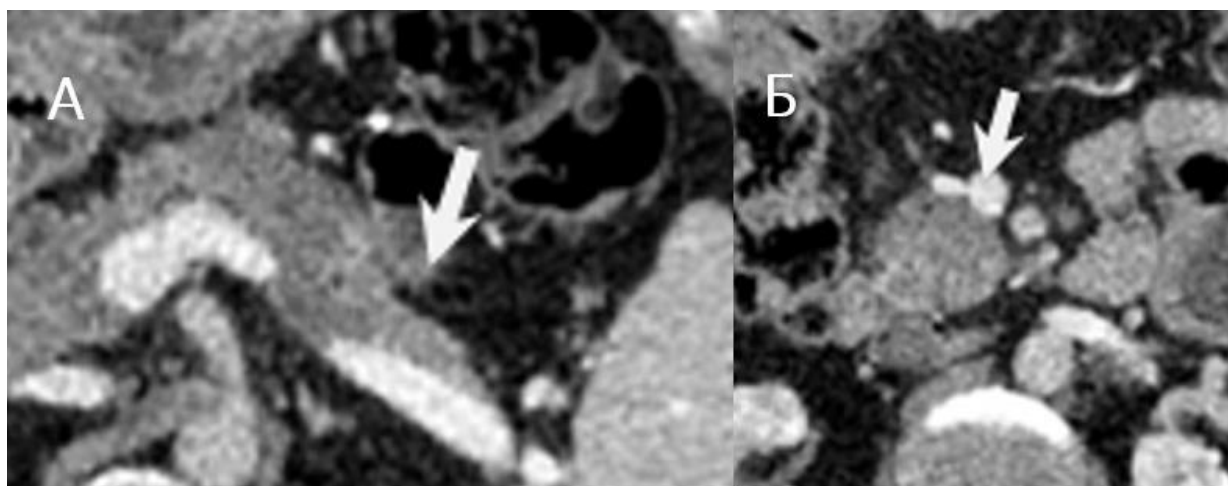


Рисунок 29 – КТ: ранее выявленное образование на границе тела и хвоста не визуализируется (стрелка) (А); нормализация размеров головки поджелудочной железы (Б)

При колоноскопии через два месяца после начала терапии, когда пациент принимал преднизолон в дозе 30 мг/сут, было отмечено полное заживление

изъязвлений в подвздошной кишке и эрозий в слепой кишке, однако сохранялись единичные эрозии в подвздошной кишке. Через 3 месяца после завершения терапии выявлено полное заживление изъязвлений и эрозий в подвздошной кишке.

Через 14 месяцев после окончания терапии пациент сообщил о появлении полуопоясывающей боли в верхних отделах живота и кашицеобразном стуле до 4–5 раз в сутки. По данным КТ органов брюшной полости в области тела поджелудочной железы было определено округлое гиповаскулярное образование размером 17×19 мм. Визуализировалось расширение главного панкреатического протока в области хвоста до 7 мм до уровня образования, а также выявлены гиповаскулярные участки в области крючковидного отростка. Стенка верхней брыжеечной вены, прилежащая к крючковидному отростку, демонстрировала признаки частичного дефекта контрастирования на протяжении 18 мм.

При колоноскопии определялись единичные мелкие эрозии подвздошной кишки. Уровень сывороточного IgG<sub>4</sub> был значительно повышен – 8,86 г/л. При исследовании панкреатической эластазы 1 была выявлена тяжелая степень экзокринной недостаточности (50 мкг/г).

Пациенту был назначен новый индукционный курс преднизолона в дозе 40 мг и поддерживающая терапия – азатиоприн 150 мг, креон 50000 ЕД на прием пищи. На фоне терапии стул нормализовался, боль не рецидивировала. Через месяц после начала терапии, по данным КТ, было отмечено уменьшение размеров поджелудочной железы и снижение количества участков гиповаскуляризации в ее паренхиме. Пациент отказался от проведения повторной колоноскопии. На момент завершения исследования пациент продолжал прием азатиоприна и 5 мг преднизолона; рецидивов за этот период не отмечалось.

Таким образом, данный клинический случай характеризуется желтушным вариантом с рецидивирующим течением заболевания.

Данное наблюдение демонстрирует сложности дифференциальной диагностики при стриктурах желчных протоков. До верификации диагноза пациент перенес объемное хирургическое вмешательство, нарушающее анатомические взаимоотношения верхних отделов пищеварительного тракта, что повышает риски

трофологической недостаточности. Причина поражения кишечника у данного пациента остается неясной. С одной стороны, при отсутствии терапии у пациента в течение длительного времени сохранялась ремиссия терминального илеита, что не характерно для болезни Крона. Однако морфологического подтверждения IgG<sub>4</sub>-ассоциированного илеоколита получено не было. Таким образом, пациент требует динамического наблюдения.

### 3.3.3 Клиническое наблюдение 3

Пациент Б., 56 лет, обратился на консультацию к гастроэнтерологу в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко с жалобами на боль в эпигастрии с иррадиацией в спину, снижение остроты зрения правого глаза, птоз и отек верхнего века правого глаза, похудание на 9 кг за один год, отек правой околоушной области.

Из анамнеза известно, что с 2015 г. пациент начал отмечать безболезненное увеличение паховых и подчелюстных лимфатических узлов. В 2017 г. проведено удаление правого подчелюстного лимфатического узла, по результатам гистологического исследования специфических изменений не было обнаружено. В июне 2019 г. у пациента возникла опоясывающая боль в верхней части живота. Согласно результатам МРТ органов брюшной полости, были выявлены следующие изменения: в V сегменте печени обнаружены очаги с четкими неровными контурами размерами 1,1×1,0×0,5 см и 0,5×0,8×0,2 см; увеличение размеров тела и хвоста поджелудочной железы до 3,5 см, а также образование размером 6,2×3,0×2,9 см с кистозными включениями 1,1×0,7 см; расширение главного панкреатического протока в области хвоста до 0,4 см и его локальное расширение до 0,9×0,7 см; расширение внутри- и внепеченочных желчных протоков; стриктура терминального отдела общего желчного протока (Рисунок 30). У пациента был заподозрен рак поджелудочной железы с метастазами в печень.

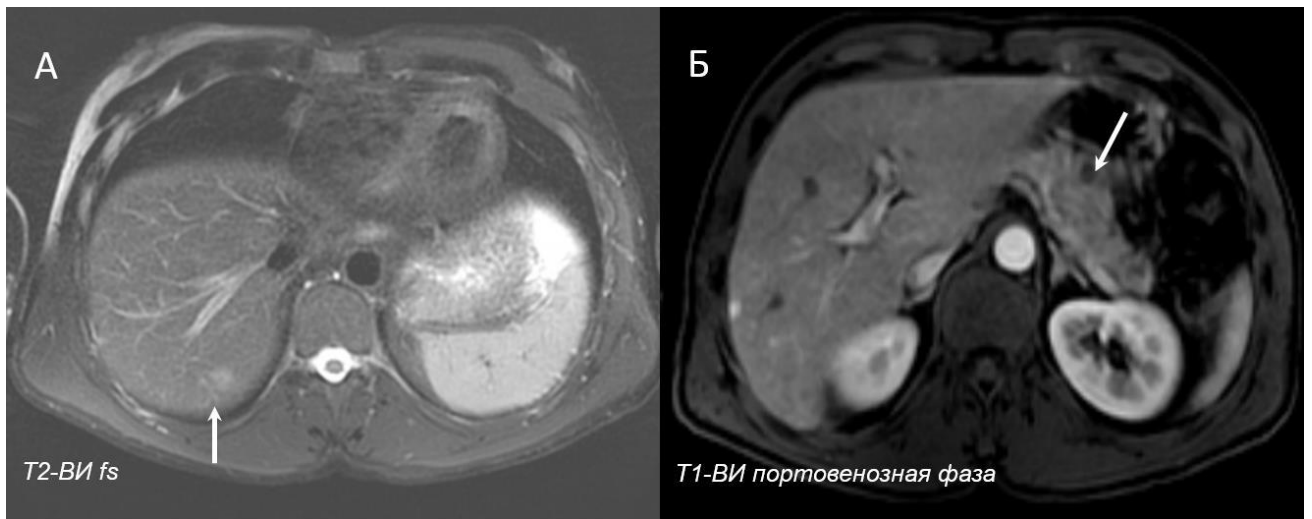


Рисунок 30 – МРТ: в V сегменте очаги с четкими неровными контурами размерами (см):  $1,1 \times 1,0 \times 0,5$  и  $0,5 \times 0,8 \times 0,2$  (стрелка) (А); образование поджелудочной железы  $6,2 \times 3,0 \times 2,9$  см (стрелка) с кистовидными включениями  $1,1 \times 0,7$  см (Б)

Была проведена корпорокаудальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией и резекцией большого сальника. По результатам гистологического исследования получены следующие данные: ткань поджелудочной железы с нарушением архитектуры, часть ацинусов замещена фиброзной тканью с выраженной воспалительной инфильтрацией, включающей очаговые скопления лимфоцитов и эозинофилов. У пациента было предположено наличие псевдотуморозного хронического индуративного панкреатита. После хирургического вмешательства болевой синдром не рецидивировал. В марте 2020 года при контрольном МРТ была зафиксирована отрицательная динамика: в печени выявлено 8 объемных образований в III, V–VIII сегментах, размеры которых варьируются от  $0,3 \times 0,4 \times 0,5$  см до  $3,8 \times 3,3 \times 3,0$  см; головка поджелудочной железы увеличена до 3,7 см, на DWI выявлен участок повышенной сигнальной интенсивности размером  $3,1 \times 3,0 \times 2,0$  см с неровными нечеткими контурами. КТ органов грудной клетки показало увеличение лимфоузлов в подмышечных ( $1,0$ – $3,6$  см) и подключичных ( $0,9$ – $1,4$  см) областях с обеих сторон, а также увеличение отдельных лимфоузлов в средостении ( $1,0$ – $3,3$  см). В передне-базальных субплевральных отделах S5 средней доли правого легкого обнаружен участок

уплотнения округлой формы размером  $1,75 \times 0,85$  см с нечеткими неровными и местами тяжистыми контурами (Рисунок 31).

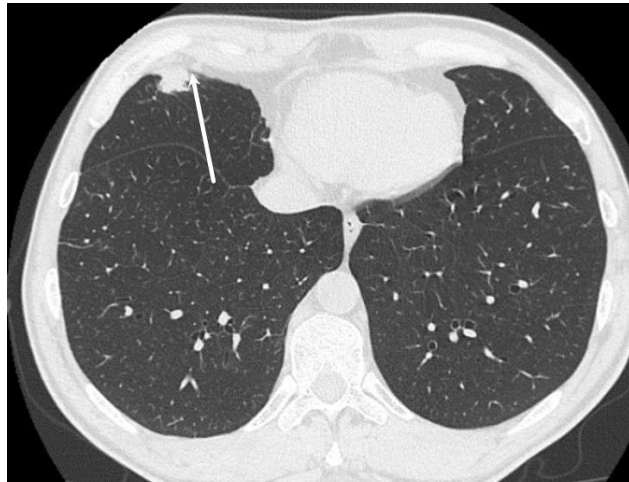


Рисунок 31 – КТ; участок уплотнение округло-неправильной формы размерами  $1,75 \times 0,85$  см в S5 средней доли правого легкого (стрелка)

Пациенту была проведена биопсия печени. В результате исследования выявлена морфологическая картина монолобулярного цирроза печени умеренной гистологической активности, 4 стадии фиброза. Также отмечены признаки холангита, перихолангита, перидуктального склероза и холангиопатии междольковых желчных протоков, а также слабовыраженный паренхиматозный билирубиностаз (Рисунок 32).

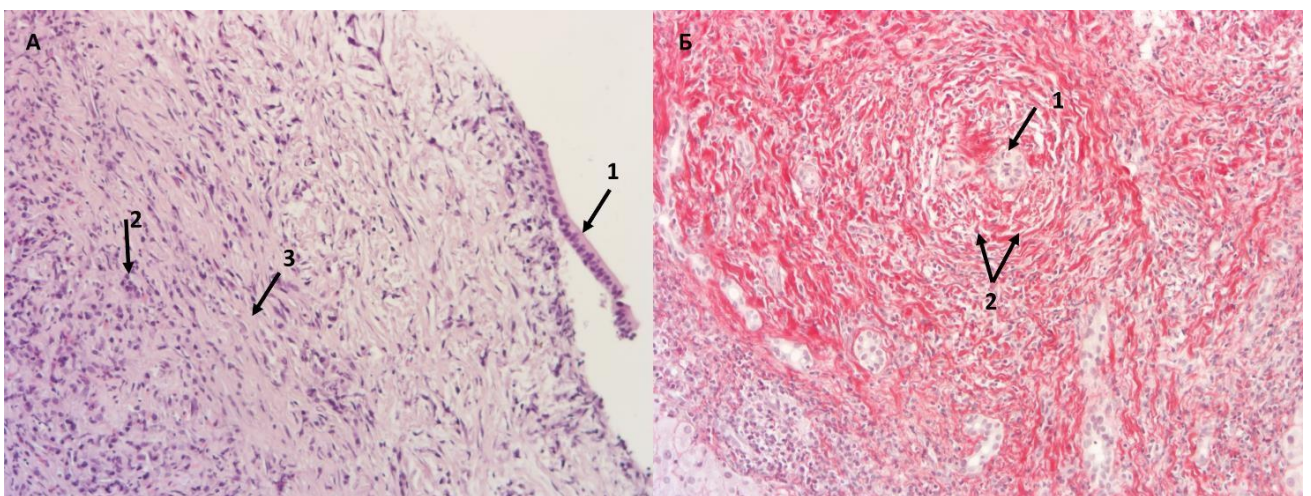


Рисунок 32 – Ткань печени окраска гем-эоз  $\times 200$ , 1 – междольковый желчный проток, 2 лимфоплазмоцитарная инфильтрация, 3 – фиброзная ткань (А); ткань печени, окраска пикросириус  $\times 200$ , 1 – желчный проток, 2 – муаровый фиброз (Б)

Дополнительно проведено ИГХ-исследование с антителами к IgG<sub>4</sub> и IgG. Среднее количество позитивно-окрашенных IgG<sub>4</sub> плазмоцитов составило 50 клеток, IgG – 65 клеток. Отношение IgG<sub>4</sub>/IgG = 0,76 (Рисунок 33).

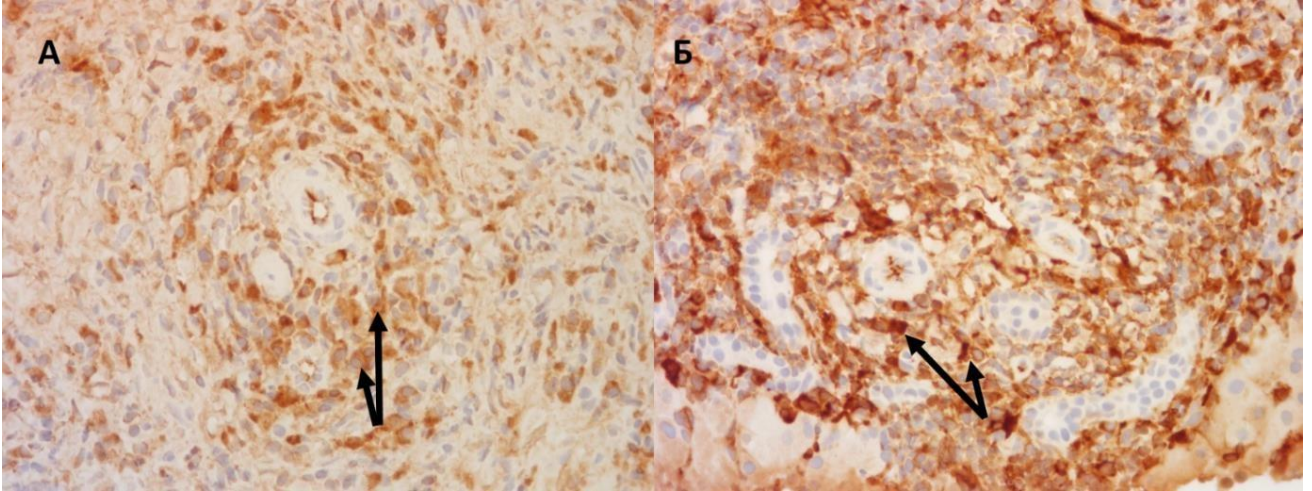


Рисунок 33 – Ткань печени: ИГХ-исследование с антителами IgG<sub>4</sub>, ×400, окрашена цитоплазма плазмоцитов, секретирующих IgG<sub>4</sub> (стрелка) (А); ИГХ-исследование с антителами CD138, ×400, окрашена цитоплазма плазмоцитов, секретирующих IgG (стрелка) (Б)

Учитывая жалобы на нарушения зрения, слуха и птоз века, пациенту было проведено МРТ головного мозга. Результаты показали пахименингеальное накопление контрастного вещества (Рисунок 34).



Рисунок 34 – МРТ (магневист 20,0 мл); МР-картина неравномерного утолщения намета мозжечка справа

По данным УЗИ отмечено увеличение правой околоушной железы до  $73 \times 30 \times 25$  мм (норма: длина – 40–50 мм, ширина – 30–40 мм) и увеличение правой подчелюстной железы до  $60 \times 30$  мм (норма: длина – 30–40 мм; ширина – 11–18 мм) (Рисунок 35).

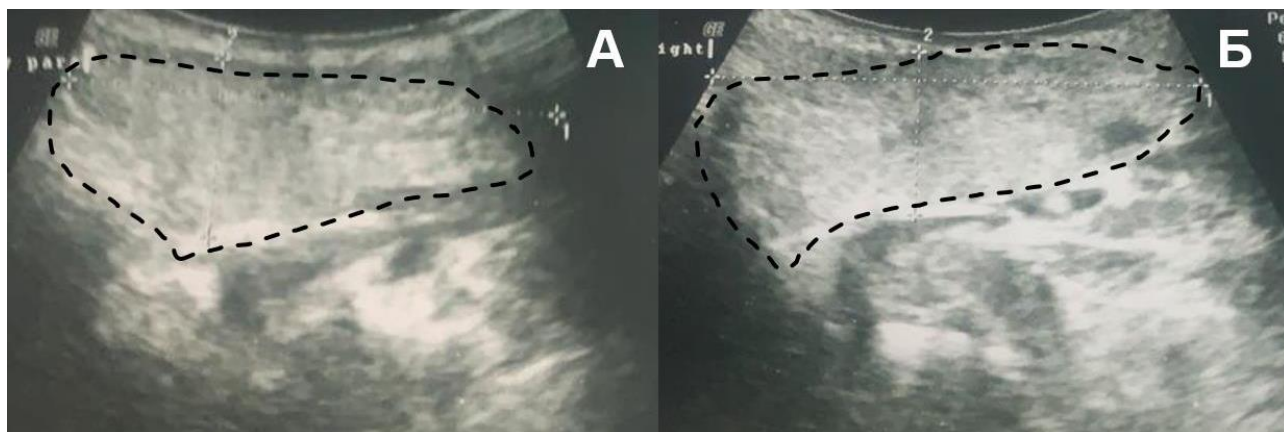


Рисунок 35 – Правая околоушная железа (А), правая подчелюстная железа (Б)

В связи с сохранением жалоб пациент обратился в клинику в сентябре 2020 г. для дообследования и подбора терапии.

Данные объективного осмотра: состояние средней тяжести. Сознание ясное. Рост – 169 см, вес – 61 кг, ИМТ –  $21,4 \text{ кг/м}^2$ . Температура тела –  $36,6 \text{ }^\circ\text{C}$ . Кожа и видимые слизистые бледно-розового цвета, чистые, умеренной влажности. Птоз верхнего века справа, отек периорбитальной области справа. Увеличение околоушной слюнной железы справа. Пальпируются увеличенные плотные безболезненные подчелюстные, подмышечные, паховые лимфоузлы, не спаяны с кожей и окружающими тканями. При пальпации щитовидная железа не увеличена, мягко-эластичной консистенции, безболезненная. Поверхность гладкая, контуры ровные. Перешеек и обе доли пальпируются, симметричны. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Нижний край печени острый, не выступает из-под края реберной дуги. Область проекции поджелудочной железы безболезненна. Пальпация в точке желчного пузыря безболезненна. Стул оформленный, 1 раз в день, без примесей. Мочеиспускание свободное безболезненное.

Пациентом было подписано информированное согласие на участие в исследовании. При обследовании: в общем анализе крови: гемоглобин – 161 г/л, эритроциты –  $5,32 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты –  $16,33 \times 10^9$ /л, тромбоциты –  $361 \times 10^9$ /л, эозинофилы –  $1,27 \times 10^9$ /л, СОЭ – 18 мм/ч. В биохимическом анализе крови: натрий – 138 ммоль/л; калий – 5,2 ммоль/л, АЛТ – 29 Ед/л; АСТ – 28 Ед/л; ГГТП – 91 Ед/л; ЩФ – 415 Ед/л; общий билирубин – 13 мкмоль/л; прямой билирубин – 3 мкмоль/л; общий белок – 85,1 г/л; альбумин – 44,6 г/л; глюкоза – 6,8 мг/л; креатинин – 94 мкмоль/л; натрий – 138 ммоль/л; калий – 5; IgG – 29 г/л, IgG<sub>4</sub> – 3,11 г/л.

При электрофоретическом исследовании белков сыворотки крови, включая исследование с высоким разрешением, и при иммунотипировании с использованием аппарата Capillarys патологические градиенты не обнаружены. Отмечается диффузное усиление окраски  $\gamma$  1–2-зоны (зона миграции IgG<sub>4</sub>). Повышен уровень поликлонального IgG за счет субкласса IgG<sub>4</sub>. В сыворотке увеличено количество свободных легких цепей иммуноглобулинов обоих типов, причем их соотношение находится в пределах нормы. Уровень  $\beta_2$ -микроглобулина в сыворотке не повышен. Моноклональная секреция не выявлена.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного осмотра, результатов лабораторно-инструментальных исследований пациенту был установлен клинический диагноз. Основное заболевание: IgG<sub>4</sub>-ассоциированная болезнь с поражением печени (воспалительные псевдоопухоли печени), внутрипеченочных желчных протоков (IgG<sub>4</sub>-ассоциированный склерозирующий холангит), поджелудочной железы (АИП 1 типа), мозговых оболочек (по типу пахименингита), легких, лимфатических узлов, слюнных желез. Корпоросаудальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией, резекцией большого сальника.

Пациенту был назначен преднизолон 40 мг в сутки в течение месяца с последующим снижением дозировки на 5 мг в неделю до полной отмены. Через 2 месяца отмечалась положительная динамика со стороны клинической симптоматики (купирование жалоб), уровень IgG<sub>4</sub> уменьшился до 2,94 г/л,

нормализовались размеры головки поджелудочной железы (Рисунок 36), уменьшились псевдоопухоли печени (Рисунок 37) и легких (Рисунок 38).

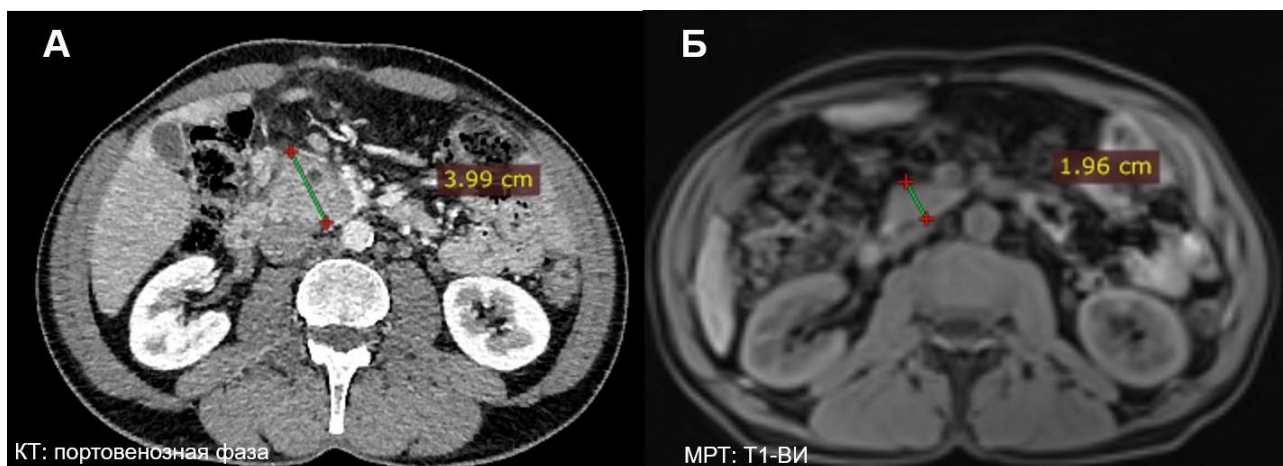


Рисунок 36 – Динамика размеров головки поджелудочной железы до (А) и после (Б) курса терапии преднизолоном

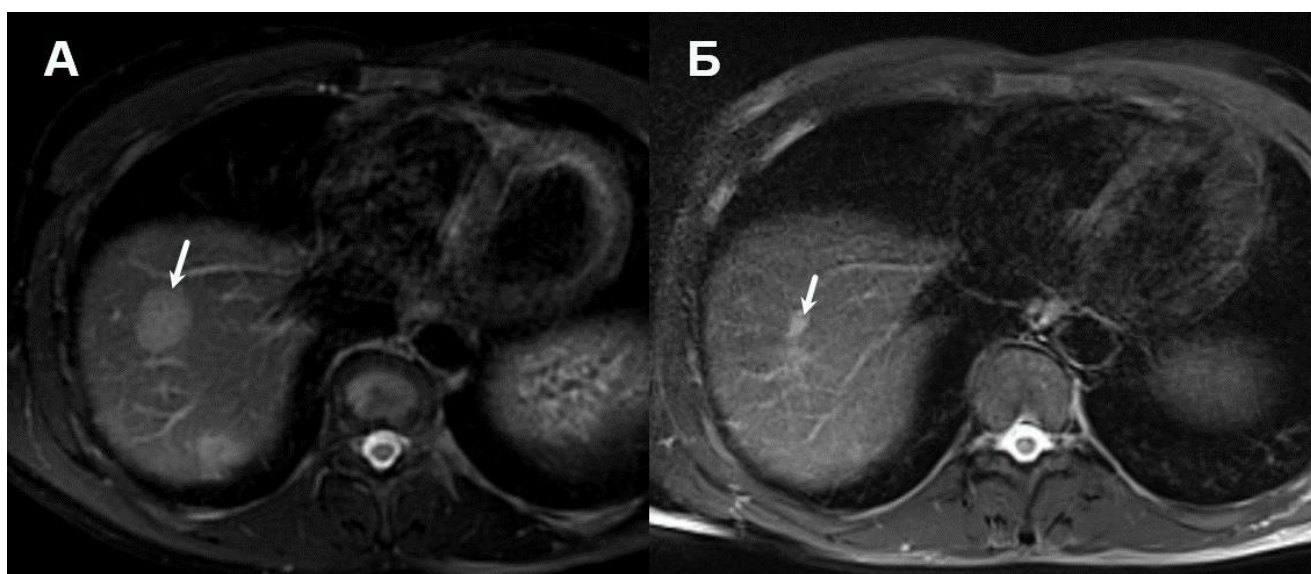


Рисунок 37 – Динамика размеров псевдоопухоли печени до (А) и после (Б) курса терапии преднизолоном

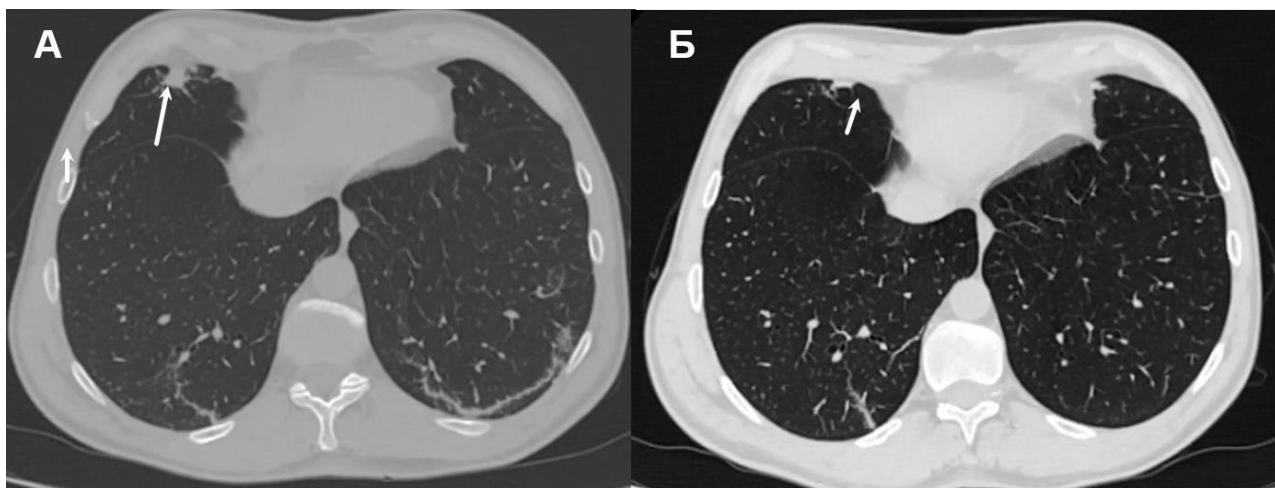


Рисунок 38 – Динамика размеров псевдоопухоли легкого до (А) и после (Б) курса терапии преднизолоном

Однако через 5 месяцев при дозировке преднизолона в 5 мг у пациента произошел рецидив. Вновь вернулись прежние симптомы, уровень IgG<sub>4</sub> в крови повысился до 5,4 г/л. Размеры головки поджелудочной железы увеличились до 3,7 см, сохранялись псевдоопухоли в печени и пахименингеальное накопление контрастного вещества по данным МРТ головного мозга. Пациенту была увеличена суточная доза преднизолона до 60 мг, а также начат прием азатиоприна 100 мг. Через месяц у пациента был достигнут полный ответ на терапию: купирование жалоб, нормализация размеров головки поджелудочной железы, уменьшение размеров и количества псевдоопухолей печени, снижение уровня IgG<sub>4</sub> в крови до 2,0 г/л. Спустя 23 месяца при контрольном исследовании было отмечено повышение IgG<sub>4</sub> до 9,14 г/л, а также увеличение головки поджелудочной железы до 4 см. Учитывая повторный рецидив IgG<sub>4</sub>-АБ на фоне терапии пациенту были начаты инфузии ритуксимаба согласно следующей схеме: 375 мг/м<sup>2</sup> площади поверхности тела 1 раз в неделю в течение 4 недель, а затем 1 раз каждые 2–3 месяца. На фоне терапии была достигнута рентгенологическая и серологическая ремиссия, жалобы отсутствовали. Однако по данным МРТ головного мозга динамики не наблюдалось.

Таким образом, данный клинический случай характеризуется болевым вариантом течения заболевания с неоднократными рецидивами. Данный клинический пример подтверждает, что у пациентов с полиорганным поражением, высоким уровнем IgG<sub>4</sub> в крови, внутripеченочными стриктурами и значительной

задержкой начала терапии (в данном случае – 68 месяцев) характерно упорное рецидивирующее течение.

## ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

IgG<sub>4</sub>-СХ является относительно новым заболеванием. При анализе исследований, посвященных IgG<sub>4</sub>-СХ, выявлено превалирование мужского пола среди пациентов (76% – 85%) с медианой возраста 58,8±12,3 – 63,3±14,5 лет (6 – 8) [3, 80, 96, 101]. Спектр клинических проявлений включал обструктивную желтуху (62% – 77%), потерю веса (51%), стеаторею (15%) и абдоминальную боль (12,5% – 42%) [3, 80, 96, 101]. Эти данные согласуются с результатами нашего исследования [3]. Однако абдоминальная боль наблюдалась у большинства обследуемых – 72,7% (n=23) [3].

Установлено частое сочетание IgG<sub>4</sub>-СХ с АИП 1 типа (52% – 92%) [3, 80, 96, 101]. Дополнительные локализации включали: почки (26%), забрюшинную клетчатку (ретроперитонеальный фиброз – 9%), слюнные железы (сиалоаденит – 6% – 12%), лимфоидную ткань (медиастинальные и аксиллярные лимфатические узлы – 4% – 9%) и легочную паренхиму (инфильтраты – 4%) [3, 80, 96, 101]. В данном исследовании лимфаденопатия (медиастинальных, аксиллярных, абдоминальных лимфатических узлов) регистрировалась с существенно большей частотой – 72,7% (n=24). Предполагается, что наблюдаемое расхождение с результатами других исследований может быть обусловлено отсутствием учета лимфаденопатии абдоминальных лимфатических узлов в предыдущих работах.

Согласно результатам австралийского исследования MOSAIC, наиболее распространенным типом поражения желчных протоков являлся 1 тип, характеризующийся стриктурами дистального отдела холедоха, который был диагностирован у 52% пациентов [96]. Вторым по распространенности был 4 тип (17%), при котором стриктуры локализовались исключительно в области конfluence [96]. Поражения желчевыводящих путей 2 и 3 типов были зарегистрированы в 13,5% и 12% случаев соответственно [96]. У 5% обследованных пациентов не удалось классифицировать тип билиарного поражения на основании данных холангиографии [96]. В рамках настоящего

исследования наблюдалась более высокая распространенность поражений 2 и 1 типов.

В исследовании, проведенном Ghazale A. и соавт., выявлено наличие проксимальных внепеченочных билиарных стриктур у 34% пациентов (18 из 53), которые имитировали ХК [80]. Кроме того, у 36% пациентов (n=19) были обнаружены внутripеченочные стриктуры, схожие с проявлениями ПСХ [80]. Первоначальная диагностика предполагала наличие злокачественного новообразования у 34% обследуемых (n=18). В четырех случаях при подозрении на ХК была проведена комплексная хирургическая операция, включающая сегментарную гепатэктомию, резекцию желчных протоков и формирование гепатикоеюноанастомоза [80]. Остальным 14 пациентам, у которых впоследствии был диагностирован АИП 1 типа, была выполнена панкреатодуоденальная резекция в связи с предполагаемым раком [80].

В исследовании Некрасовой Т.П. и соавт. [10] также представлен клинический случай, демонстрирующий ошибочную диагностику ХК у 72-летней пациентки. Вследствие этого пациентке была проведена левосторонняя гемигепатэктомия с резекцией I сегмента печени и долевых протоков, холецистэктомия и формирование бихолангиоеюноанастомоза до установления диагноза IgG<sub>4</sub>-СХ [10]. Результаты нашего исследования показывают, что у 75,7% пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ изначально был поставлен ошибочный диагноз, включая злокачественные новообразования желчных протоков и поджелудочной железы. У 15% пациентов при подозрении на малигнизацию были выполнены хирургические вмешательства. Проведение необоснованных оперативных вмешательств у пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ может свидетельствовать о несовершенстве методов дифференциальной диагностики и, вероятно, недостаточной осведомленности медицинского сообщества об IgG<sub>4</sub>-АБ и IgG<sub>4</sub>-СХ, в частности [3].

Согласно литературным данным, поражение кишечника при IgG<sub>4</sub>-АБ происходит редко [71]. В обзорной статье Fabiana C. и соавт. были отмечены следующие локализации и характер поражения ЖКТ при IgG<sub>4</sub>-АБ: желудок (n=17)

– эрозии и язвы (30%), утолщение стенки (13%), псевдоопухоли (44%), полипы (13%); пищевод (n=4) – стриктура (25%), стриктура и язва (50%), псевдоопухоли (25%); тонкая кишка (n=9) – эрозии и язвы (11%), утолщение стенки (22%), псевдоопухоли (67%); толстая кишка (n=7) – полипы (29%), псевдоопухоли (71%) [71]. Ахриева Х.М. и соавт. провели исследование, в котором изучили образцы ткани толстой кишки пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона. Было проведено ИГХ-исследование с использованием антител к IgG, IgG<sub>4</sub> и CD138 [6]. В результате у 5 пациентов с язвенным колитом были выявлены IgG<sub>4</sub>-позитивные клетки в слизистой оболочке толстой кишки. Количество IgG<sub>4</sub>-позитивных плазматических клеток варьировало от 2 до 50 при большом увеличении микроскопа (×400) [6]. Согласно результатам исследования Zhujun W. и соавт., у пациентов с ВЗК в 33,3% случаев отмечалось повышенное количество IgG<sub>4</sub>-положительных клеток в слизистой оболочке, а у 9,9% повышение сывороточного IgG<sub>4</sub> [62]. В другом исследовании ВЗК было обнаружено у 6% пациентов (n=3) с IgG<sub>4</sub>-СХ [80]. В нашем исследовании лишь у одного пациента (3%) с IgG<sub>4</sub>-СХ были диагностированы эрозивный колит и язвенный илеит. Гистологические признаки IgG<sub>4</sub>-ассоциированного поражения кишечника при этом отсутствовали, а характер течения и ответ на терапию не соответствовали критериям болезни Крона. Ввиду отсутствия достаточных диагностических критериев как для IgG<sub>4</sub>-АБ, так и для болезни Крона, точная нозологическая принадлежность данного случая осталась неопределенной. Эти факты подчеркивают дополнительные трудности при проведении дифференциальной диагностики с ПСХ [3].

Согласно отечественным и международным клиническим рекомендациям, необходимо проводить исследование сывороточного IgG<sub>4</sub> у каждого пациента с ПСХ при первичной диагностике [7, 45]. Тем не менее анализ повышенных показателей IgG<sub>4</sub> представляет определенные сложности, так как повышение уровня IgG<sub>4</sub> сыворотки не является специфичным для IgG<sub>4</sub>-СХ. По результатам нашего исследования повышение уровня IgG<sub>4</sub> в сыворотке крови наблюдалось у 25,8% пациентов с ПСХ. [4]. В двух исследованиях, проведенных Ohara H. и соавт., а также Boonstra K. и соавт., были определены пороговые уровни IgG<sub>4</sub> в сыворотке

крови для дифференциальной диагностики между IgG<sub>4</sub>-СХ и ПСХ. В первом исследовании пороговое значение составило 1,77 г/л с чувствительностью 91,5% и специфичностью 87,6% [53], а во втором – 1,4 г/л с чувствительностью 90% и специфичностью 85% [109]. В исследовании, проведенном Vujasinovic M. и соавт., была предпринята попытка оценить значимость других фракций IgG в крови в качестве маркеров для дифференциальной диагностики. Было установлено, что для ПСХ характерны нормальный уровень IgG<sub>2</sub> (1,69–7,86 г/л) и повышенный уровень IgG<sub>1</sub> в крови (8,2±2,6 г/л) [79]. В другом исследовании повышение IgG<sub>4</sub> сыворотки до двух норм и соотношение IgG<sub>4</sub>/IgG<sub>1</sub> ≥0,24 определили в качестве диагностического критерия IgG<sub>4</sub>-СХ (чувствительность – 86%, специфичность – 95%) [109]. Однако определение уровня IgG<sub>1</sub> и IgG<sub>2</sub> в сыворотке крови в большинстве лабораторий недоступно. Согласно результатам исследования, соотношение IgG<sub>4</sub>/IgG в крови, превышающее 0,129, значительно чаще наблюдается при IgG<sub>4</sub>-АБ в сравнении с другими аутоиммунными заболеваниями [120]. Статистический анализ подтверждает высокую значимость этого показателя (ОШ=31,25; 95% ДИ: 15,31–63,79; p<0,001) [120]. В ходе нашего исследования было выявлено, что для пациентов с ПСХ характерно пороговое значение соотношения IgG<sub>4</sub>/IgG в крови ≤0,11 в сравнении с IgG<sub>4</sub>-СХ (чувствительность – 84,2% и специфичность – 64,3%) [4].

В дополнение к исследованию сывороточного IgG<sub>4</sub> ряд работ был посвящен оценке концентрации IgG<sub>4</sub> в желчи. Установлено, что уровень IgG<sub>4</sub> в желчи, превышающий пороговые значения 0,038 г/л (чувствительность – 100% и специфичность – 76,9%) и 0,130 г/л (чувствительность и специфичность – 100%), может служить дифференциально-диагностическим критерием для дифференциальной диагностики IgG<sub>4</sub>-СХ с ПСХ и ХК [4, 5, 65, 98]. Следует отметить, что существуют определенные технические трудности, связанные с получением чистых образцов желчи у пациентов [4]. В частности, установка наружных дренажей сопряжена с риском развития вторичной инфекции и возникновения инфекционного холангита, что может повлиять на точность результатов [4].

В 2017 г. Moon S.H. и соавт. разработали систему балльной оценки для дифференциальной диагностики ПСХ и IgG<sub>4</sub>-СХ [41]. В исследование было включено 39 пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ и 76 с ПСХ, у всех обследованных наблюдались стриктуры внепеченочных желчных протоков [14, 41]. Учитывались следующие параметры: возраст пациентов, наличие внепеченочных проявлений, наличие ВЗК, уровень IgG<sub>4</sub> в сыворотке крови и характерные холангиографические изменения [14, 41]. Исследователи предложили использовать значение в семь баллов и выше в качестве диагностического критерия для определения IgG<sub>4</sub>-СХ (AUC=0,986) [41]. В рамках нашего исследования мы разработали математическую модель с использованием дискриминантного анализа, которая позволяет дифференцировать IgG<sub>4</sub>-СХ и ПСХ. Модель включает такие параметры, как возраст  $\geq 55$ , пол, вид профессии, сывороточные IgG<sub>4</sub>  $\leq 1,7$ , IgG  $> 15$ , холестерин  $\leq 5,71$ , эозинофилы  $> 0,22$ , наличие панкреатита и ВЗК, желтуха в момент дебюта заболевания. Для удобства использования был создан онлайн-калькулятор, который позволяет провести быстрый расчет вероятного диагноза.

В исследовании Ghazale A. и соавт. частота рецидивов после лечения не различалась в группе пациентов, прошедших хирургическое лечение, и группе, получавшей стероиды (44% и 54% соответственно;  $p=0,1$ ), рецидивы возникали менее чем через 6 месяцев после отмены преднизолона [3, 80]. Наше исследование показало, что факт проведения хирургического вмешательства влиял на риск рецидива только в случаях наличия стриктур внепеченочных желчных протоков [3]. Вероятно, это связано с тем, что пациентам с дистальными стриктурами чаще выполняли стентирование желчных протоков и другие хирургические вмешательства, что приводило к увеличению частоты восходящего холангита и задерживало начало терапии ГКС [3]. Проксимальные стриктуры оказались предиктором рецидива с частотой 64% по сравнению с 32% при наличии только дистальных стриктур ( $p=0,02$ ), а возраст пациентов, пол, клинические проявления (механическая желтуха), нормализация уровня IgG<sub>4</sub> сыворотки после лечения не различались у пациентов с рецидивом и без рецидива [3, 80]. В исследовании Cho S.H. и соавт., где было проанализировано 148 пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ, у 59 пациентов,

которые имели внутрипеченочные и проксимальные внепеченочные стриктуры, отмечалась меньшая чувствительность к стероидам (91% vs 100%;  $p=0,008$ ) и чаще возникал цирроз печени (9% vs 1%;  $p=0,034$ ) [3, 25]. Кумулятивная безрецидивная выживаемость также была ниже у этой группы (67% vs 79% через 5 лет;  $p=0,035$ ) [3, 25]. В группе пациентов данного исследования вовлечение внутрипеченочных и проксимальных внепеченочных желчных протоков также повышало риск рецидива IgG<sub>4</sub>-СХ. По данным проспективного исследования, в котором приняли участие 52 пациента с IgG<sub>4</sub>-АБ, было установлено, что 39% пациентов имели рецидив заболевания в течение 1 года при поддерживающей терапии преднизолоном (в дозировке 5–10 мг/сут), а среднее время до возникновения рецидива составило  $7,05 \pm 3,55$  месяцев [3, 49]. Рецидивы заболевания наиболее часто наблюдались в желчных протоках (13,33%), слезных железах (12,50%), лимфатических узлах (11,76%) и поджелудочной железе (8,33%) [3, 49]. Было установлено, что 87,5% пациентов, у которых произошел рецидив, имели поражение более 6 органов в начале терапии ( $p=0,01$ ) [3, 49]. В другом исследовании были получены схожие результаты: частота рецидивов в группе с полиорганым поражением была выше (83,3%), а безрецидивная выживаемость составила 20 месяцев в группе с изолированным поражением желчных протоков, что существенно превышало безрецидивную выживаемость в группе с множественными поражениями (3,1 месяца,  $p=0,01$ ) [3, 101]. В японском исследовании частота рецидивов была значительно выше в группе IgG<sub>4</sub>-СХ с сопутствующим АИП 1 типа по сравнению с группой изолированного IgG<sub>4</sub>-СХ ( $p=0,046$ , log-rank-тест) [3, 31]. В ходе нашего исследования не было выявлено значимых различий между данными группами [3]. Вероятно, это обусловлено тем, что количество пациентов с изолированным IgG<sub>4</sub>-СХ было недостаточным для проведения анализа [3]. Однако при вовлечении других органов, помимо поджелудочной железы, риск рецидива IgG<sub>4</sub>-СХ значительно увеличивался, предположительно, из-за более выраженной активности заболевания [3].

Кроме того, обсуждается влияние варианта терапии в частоте рецидивов IgG<sub>4</sub>-АБ. В метаанализе, включившем 1169 пациентов с различными вариантами

IgG<sub>4</sub>-АБ, было обнаружено, что поддерживающая терапия ритуксимабом демонстрировала наименьшую частоту рецидивов по сравнению с другими видами лечения (ОШ=0,10; 95% ДИ: 0,01–1,63) [60]. А комбинированная терапия ГКС и стероид-сберегающими препаратами ассоциировалась с меньшей частотой рецидивов, чем терапия только ГКС (ОШ=0,39; 95% ДИ: 0,20–0,80) [60]. Мы не проводили оценку влияния типа терапии на риск рецидива, поскольку большинство пациентов получало ГКС, лишь двое – ритуксимаб, а стероидсберегающие препараты использовались только после эпизода рецидива [3].

В некоторых исследованиях проводился поиск новых факторов, прогнозирующих вероятность рецидивов. Установлено, что уровень IgE в сыворотке крови у пациентов с IgG<sub>4</sub>-АБ без рецидивов был ниже, чем у пациентов с рецидивами ( $p=0,001$ ) [83]. Пороговое значение IgE для прогнозирования рецидива составило  $\geq 380$  кМЕ/л (чувствительность – 64% и специфичность – 88%) [83]. В другом исследовании было отмечено, что у пациентов с повышенными уровнями IgG<sub>4</sub>, IgE и эозинофилов отношение рисков последующего рецидива IgG<sub>4</sub>-АБ было выше. Медианные значения составили: IgG<sub>4</sub> – 8,58 г/л (ОШ=6,2; 95% ДИ: 1,2–32,0), IgE – 5,60 г/л (ОШ=8,2; 95% ДИ: 1,4–50,0), эозинофилы – 0,77 тыс/мкл (ОШ=7,9; 95% ДИ: 1,8–34,7) [102]. В исследовании Nuggett M.T. и соавт. было показано, что отсутствие снижения уровня IgG<sub>4</sub> в сыворотке крови на фоне лечения ( $p=0,50$ ), а также снижение уровня IgG<sub>4</sub> до нормальных значений не являлись прогностическими факторами рецидива заболевания. Аналогичные результаты были получены в нашем исследовании, что также не подтвердило их влияние на риск рецидива у пациентов [3]. Однако пороговое значение IgG<sub>4</sub> сыворотки до терапии ГКС для прогнозирования рецидива в нашей когорте составило 2,24 г/л ( $p=0,04$ ) [3]. При сравнении уровня эозинофилов сыворотки в зависимости от рецидива не удалось установить статистически значимых различий ( $p=0,498$ ), IgE сыворотки не исследовался. Однако сопутствующие аллергологические заболевания были выявлены у 18% ( $n=6$ ) пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ [3].

Прогноз при IgG<sub>4</sub>-СХ считается благоприятным, так как отмечается быстрый и отчетливый ответ на терапию ГКС, также зарегистрированы случаи спонтанной ремиссии [99, 116]. Однако все больше данных свидетельствует о повышенном риске развития злокачественных новообразований среди пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ, в том числе у пациентов с рецидивами [75, 107]. Рецидивы IgG<sub>4</sub>-СХ остаются актуальной проблемой, поскольку неизвестны их предикторы и отсутствуют конкретные рекомендации по долгосрочному ведению данной группы пациентов. Для профилактики рецидивов в азиатских странах часто используется тактика назначения низких доз ГКС (5–10 мг/сут.) в качестве поддерживающей терапии [18, 57, 73]. В западных странах, наоборот, рекомендуются более короткие курсы ГКС [39, 80]. В нашем исследовании не было обнаружено связи между поддерживающей терапией и частотой рецидивов, что возможно определяется малым размером выборки, так как поддерживающую терапию получили лишь 21,2% (n=7) пациентов [3].

Влияние IgG<sub>4</sub>-СХ на повышение риска развития злокачественных новообразований, включая ХК, остается спорным. В литературе описаны как случаи одновременной диагностики ХК и IgG<sub>4</sub>-СХ, так и развитие ХК в период лечения IgG<sub>4</sub>-СХ [28, 44, 68]. В нашем исследовании у одного пациента ХК была диагностирована через год после развития IgG<sub>4</sub>-СХ [3]. Необходимы дополнительные крупные проспективные исследования для уточнения рисков и механизмов возможной злокачественной трансформации при IgG<sub>4</sub>-СХ. В клинической практике рекомендуется длительное и тщательное наблюдение за пациентами с IgG<sub>4</sub>-СХ для раннего выявления возможных злокачественных новообразований и своевременного начала терапии.

Настоящее исследование характеризуется рядом методологических ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов. В частности, следует отметить частично ретроспективный характер анализа, небольшой объем выборки и одноцентровой дизайн исследования. Период наблюдения составил 38 месяцев (интерквартильный размах – 16–60 месяцев), что могло привести к пропуску поздних рецидивов заболевания [3]. Необходимо

проведение дальнейших проспективных многоцентровых исследований с большим объемом выборки.

## ВЫВОДЫ

1. Существующие диагностические критерии не всегда эффективны для установления диагноза IgG<sub>4</sub>-ассоциированного склерозирующего холангита (IgG<sub>4</sub>-СХ). При применении критериев HISORt (2008 г.) диагноз IgG<sub>4</sub>-СХ не был установлен у 27% пациентов, а при использовании японских критериев (2012 г.) – у 36% пациентов.

2. У пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ по сравнению с пациентами с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) чаще наблюдались желтуха (соответственно 78,8% и 37,3%;  $p < 0,001$ ), абдоминальная боль (соответственно 72,7% против 47,8%;  $p = 0,018$ ) и снижение массы тела (соответственно 72,7% против 20,9%;  $p < 0,001$ ) в дебюте заболевания. Частота развития диареи у пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ была ниже, чем у пациентов с ПСХ (соответственно 18,2% против 38,8%;  $p = 0,038$ ). Для дифференциальной диагностики между ПСХ и IgG<sub>4</sub>-СХ установлены соответствующие пороговые значения сывороточных IgG, IgG<sub>4</sub> и IgG<sub>4</sub>/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 IgG<sub>4</sub>-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 IgG<sub>4</sub>-СХ 30%, при ПСХ – 67%. Частота вмешательств, выполненных с лечебной целью, составила при IgG<sub>4</sub>-СХ 36%, при ПСХ – 16%. Частота выполненных вмешательств в связи с ошибочно диагностированной опухолью составила при IgG<sub>4</sub>-СХ 9%, при ПСХ – 1,5%.

5. Дифференциальная диагностика IgG<sub>4</sub>-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 IgG<sub>4</sub> и IgG в сыворотке, гистологическое исследование печени. Для пациентов с IgG<sub>4</sub>-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 IgG<sub>4</sub> 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 IgG<sub>4</sub>-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 внутрипеченочными и проксимальными внепеченочными стриктурами ассоциировалась со снижением риска рецидива в 7,5 раза ( $p=0,032$ ). При пороговом значении сывороточного IgG<sub>4</sub>  $\geq 2,24$  г/л прогнозировался рецидив IgG<sub>4</sub>-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 IgG<sub>4</sub>-СХ.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Полученные данные позволили сформировать следующие рекомендации:

1. Рекомендуется включить исследование уровней IgG, IgG<sub>4</sub> сыворотки и соотношения IgG<sub>4</sub>/IgG в стандартные протоколы диагностики холангитов, чтобы повысить точность дифференциальной диагностики между ПСХ и IgG<sub>4</sub>-СХ.
2. Для своевременного выявления рецидива и осложнений заболевания рекомендуется проводить пожизненное динамическое наблюдение всех пациентов с IgG<sub>4</sub>-СХ. Особенно частый контроль необходим в случаях поражения нескольких органов, наличия стриктур выше конfluence долевых протоков, перенесших хирургические вмешательства, с повышенным уровнем IgG<sub>4</sub> 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 IgG<sub>4</sub>-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 IgG<sub>4</sub>-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 IgG<sub>4</sub>-СХ и ПСХ в клинической практике.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АИП – аутоиммунный панкреатит

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БДС – большой дуоденальный сосочек

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ВРВП – варикозное расширение вен пищевода

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза

ГКС – глюкокортикостероиды

ИГХ – иммуногистохимия

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

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

ПСХ – первичный склерозирующий холангит

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХК – холангиокарцинома

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

95% ДИ – 95% доверительный интервал

IgE – иммуноглобулин E

IgG – иммуноглобулин G

IgG<sub>1</sub> – иммуноглобулин G<sub>1</sub>

IgG<sub>2</sub> – иммуноглобулин G<sub>2</sub>

IgG<sub>4</sub> – иммуноглобулин G<sub>4</sub>

IgG<sub>4</sub>-АБ – IgG<sub>4</sub>-ассоциированная болезнь

IgG<sub>4</sub>-СХ – IgG<sub>4</sub>-ассоциированный склерозирующий холангит

$n$  – число, количество

$p$  – вероятность различий показателей

$S$  – сегмент

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Александрова, Е.А. Системные проявления первичного склерозирующего холангита : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.04 / Александрова Екатерина Александровна; [Место защиты: Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И.М. Сеченова]. – Москва, 2016. – 135 с.
2. Буеверов, А.О. IgG4-ассоциированный холангит: хирургические аспекты терапевтической проблемы / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов, А.В. Чжао // Высокотехнологичная медицина. – 2015. – Т. 2, № 3. – С. 46–57.
3. 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.
4. 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.
5. Гусева, А.К. Особенности клинического течения, дифференциальной диагностики и лечения IgG<sub>4</sub>-склерозирующего холангита / А.К. Гусева, А.В. Охлобыстин // Архивъ внутренней медицины. – 2024. – Т. 14, № 2(76). – С. 96–107.
6. Иммуногистохимические признаки IgG4-связанного заболевания у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / Х.М. Ахриева, Е.А. Коган, А.С. Тертычный [и др.] // Архив патологии. – 2022. – Т. 84, № 4. – С. 13–19.
7. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза / В.Т. Ивашкин, Е.Н. Широкова, М.В. Маевская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 41–57.
8. Ковалева, А.Л. Роль нарушения кишечной проницаемости и кишечной микробиоты в формировании симптомов синдрома раздраженного кишечника и функциональной диспепсии : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.30. / Ковалева Александра Леонидовна; [Место защиты: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) ; Диссовет ДСУ 208.001.17]. – Москва, 2022. – 166 с.

9. Лищук, С.В. Патоморфологические критерии диагностики IgG4-связанной болезни : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.03.02 / Лищук Сергей Владимирович; [Место защиты: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»]. – Москва, 2018. – 155 с.

10. Некрасова, Т.П. IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит, протекающий под маской холангиоцеллюлярной карциномы / Т.П. Некрасова, П.А. Стрибуль, А.В. Берестова // Архив патологии. – 2021. -Т. 83, № 4. – С. 52–55.

11. Пазенко, Е.В. Клинико-морфологические характеристики и особенности сочетанного течения первичного склерозирующего холангита и воспалительных заболеваний кишечника : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.18 / Пазенко Екатерина Владимировна ; Санкт-Петербургский государственный университет. – Санкт-Петербург, 2022. – 373 с.

12. Туркина, А.А. Влияние альбумина на долгосрочный жизненный прогноз у пациентов с циррозом печени : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.30. / Туркина Анастасия Андреевна; [Место защиты: Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) ; Диссовет ДСУ 208.001.17]. – Москва, 2023. – 134 с.

13. IgG4-ассоциированные болезни / И.Л. Кляритская, Е.В. Максимова, Г. Шахбазиди [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2015. – № 3. – С. 5–11.

14. IgG4-ассоциированный склерозирующий холангит – диагноз, который может изменить ход событий (обзор литературы и клиническое наблюдение) / Е.В. Винницкая, Т.Ю. Хайменова, Е.С. Сбикина [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46, № 5. – С. 514–521.

15. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma / C.L. Bowlus, L. Arrivé, A. Bergquist [et al.] // Hepatology. – 2023. – Vol. 77(2). – P. 659–702.

16. Allergic manifestations in autoimmune pancreatitis / T. Kamisawa, H. Anjiki, N. Egawa, N. Kubota // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2009. – Vol. 21. – P. 1136–1139. – doi: 10.1097/meg.0b013e3283297417.
17. Altered faecal microbiome and metabolome in IgG4-related sclerosing cholangitis and primary sclerosing cholangitis / Q. Liu, L.B. Liu, [et al.] // *Gut.* – 2022. – Vol. 71. – P. 899–909.
18. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis / K. Okazaki, S. Kawa, T. Kamisawa [et al.] // *J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 49(4). – P. 567–588.
19. Analysis of clinical characteristics and treatment of immunoglobulin G4-associated cholangitis / J. Xiao, P. Xu, B. Li [et al.] // *Medicine (United States).* – 2018. – Vol. 97(8). – P. 9767.
20. Annexin A11 is targeted by IgG4 and IgG1 autoantibodies in IgG4-related disease / L.M. Hubers, H. Vos, A.R. Schuurman [et al.] // *Gut.* – 2018. – Vol. 67(4). – P. 728–735.
21. Atypical primary sclerosing cholangitis cases associated with unusual pancreatitis / T. Nakazawa, H. Ohara, T. Yamada [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2001. – Vol. 48(39). – P. 625–630.
22. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity. Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy / T. Ito, I. Nakano, S. Koyanagi [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1997. – Vol. 42(7). – P. 1458–1468.
23. Biliary tract cancer incidence and trends in the United States by demographic group, 1999-2013 / A.L. Van Dyke, M.S. Shiels, G.S. Jones [et al.] // *Cancer.* – 2019. – Vol. 125(9). – P. 1489–1498.
24. Blue-collar work is a risk factor for developing IgG4-related disease of the biliary tract and pancreas / L.M. Hubers, A.R. Schuurman, J. Buijs [et al.] // *JHEP Rep.* – 2021. – Vol. 3(6). – P. 100385.
25. Challenging biliary strictures: pathophysiological features, differential diagnosis, diagnostic algorithms, and new clinically relevant biomarkers-part 1 / J.M. Dumonceau,

- M. Delhaye, N. Charette [et al.] // *Therapeutic advances in gastroenterology*. – 2020. – Vol. 13. – C. 17562.
26. Cholangiocarcinoma / P.J. Brindley, M. Bachini, S.I. Ilyas [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. – 2021. – Vol. 7(1). – P. 65.
27. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management / J.M. Bañales, J.J.G. Marin, A. Lamarca [et al.] // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 17. – P. 557–588.
28. Cholangiocarcinoma developed in a patient with IgG4-related disease / A. Douhara, A. Mitoro, E. Otani [et al.] // *World J Gastrointest Oncol.* – 2013. – Vol. 5(8). – P. 181–185.
29. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis / T. Nakazawa, H. Ohara, H. Sano [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2004. – Vol. 60(6). – P. 937–944.
30. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis / H. Ohara, K. Okazaki, H. Tsubouchi [et al.] // *J. Hepato-Biliary-Pancreatic Sci.* – 2012. – Vol. 19. – P. 536–542.
31. Clinical features of isolated proximal-type immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis / Y. Takagi, K. Kubota, T. Takayanagi [et al.] // *Digestive Endoscopy*. – 2019. – Vol. 31(4). – P. 422–430.
32. Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-Related Sclerosing Cholangitis / A. Tanaka, S. Tazuma, K. Okazaki [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 15(6). – P. 920–926.
33. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis / T. Kamisawa, T. Nakazawa, S. Tazuma [et al.] // *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. – 2019. – Vol. 26. – P. 9–42.
34. Comparative MRI analysis of morphologic patterns of bile duct disease in IgG4-related systemic disease versus primary sclerosing cholangitis / A. Tokala, K. Khalili, R. Menezes [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2014. – Vol. 202(3). – P. 536–543.

35. Comparison of the effects of cyclophosphamide and mycophenolate mofetil treatment against immunoglobulin G4-related disease: a retrospective cohort study / X. Luo, Y. Peng, P. Zhang [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2020. – Vol. 7. – P. 253.
36. Comparison of the multidetector-row computed tomography findings of IgG4-related sclerosing cholangitis and extrahepatic cholangiocarcinoma / M. Yata, K. Suzuki, N. Furuhashi [et al.] // *Clin. Radiol.* – 2016. – Vol. 71(3). – P. 203–210.
37. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease / V. Deshpande, Y. Zen, J.K.C. Chan [et al.] // *Modern Pathology*. – 2012. – Vol. 25(9). – P. 1181–1192.
38. Cortazar, F.B. IgG4-related disease and the kidney / F.B. Cortazar, J.H. Stone // *Nature Reviews Nephrology*. – 2015. – Vol. 11. – P. 599–609.
39. Della-Torre, E. How I manage IgG4-Related Disease / E. Della-Torre, J.H. Stone // *J Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 36(8). – P. 754–763.
40. Detlefsen, S. IgG4-related disease: with emphasis on the biopsy diagnosis of autoimmune pancreatitis and sclerosing cholangitis / S. Detlefsen, G. Klöppel // *Virchows Archiv.* – 2018. – Vol. 472. – P. 545–556.
41. Development of a scoring system for differentiating IgG4-related sclerosing cholangitis from primary sclerosing cholangitis / S.H. Moon, M.H. Kim, J.K. Lee [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 52(4). – P. 483–493.
42. Diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis based on cholangiographic classification / T. Nakazawa, I. Naitoh, K. Hayashi [et al.] // *Journal of Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 47(1). – P. 79–87.
43. Diffuse large B-cell lymphoma 18 years after bilateral lacrimal gland IgG4-related disease: case report and literature review / T. Matsuo, T. Tanaka, K. Notohara, K. Okada // *J Investig Med High Impact Case Rep.* – 2022. – Vol. 10. – P. 2324. – doi: 10.1177/23247096211067894.
44. Early bile duct cancer in a background of sclerosing cholangitis and autoimmune pancreatitis / H.C. Oh, J.G. Kim, J.W. Kim [et al.] // *Intern Med.* – 2008. – Vol. 47(23). – P. 2025–2028.
45. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis / O. Chazouilleres, U. Beuers, A. Bergquist [et al.] // *J Hepatol.* – 2022. – Vol. 77(3). – P. 761–806.

46. Efficacy and safety of low dose Mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: A randomized clinical trial / F. Yunyun, P. Yu, Z. Panpan [et al.] // *Rheumatology*. – 2019. – Vol. 58(1). – P. 52–60.
47. Efficacy and safety of rituximab for IgG4-related pancreato-biliary disease: A systematic review and meta-analysis / M. Lanzillotta, E. Della-Torre, Z.S. Wallace [et al.] // *Pancreatology*. – 2021. – Vol. 21(7). – P. 1395–401.
48. Efficacy between high and medium doses of glucocorticoid therapy in remission induction of IgG4-related diseases: a preliminary randomized controlled trial / Q. Wu, J. Chang, H. Chen [et al.] // *Int J Rheum Dis*. – 2017. – Vol. 20(5). – P. 639–646.
49. Efficacy of Cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids / F. Yunyun, C. Yu, Z. Panpan [et al.] // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7(1). – P. 6195.
50. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis / F.D. Mendes, R. Jorgensen, J. Keach [et al.] // *Am J Gastroenterol*. – 2006. – Vol. 101(9). – P. 2070–2075.
51. Elevated serum IgG4 levels in diagnosis, treatment response, organ involvement, and relapse in a prospective IgG4-related disease UK cohort / E.L. Culver, R. Sadler, D. Simpson [et al.] // *Am. J. Gastroenterol*. – 2016. – Vol. 111(5). – P. 733–743.
52. Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis / I. Naitoh, T. Nakazawa, H. Ohara [et al.] // *J. Gastroenterol*. – 2009. – Vol. 44(11). – P. 1147–1155.
53. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: A Japanese cohort / H. Ohara, T. Nakazawa, S. Kawa [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2013. – Vol. 28(7). – P. 1247–1251.
54. European guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations / J.M. Löhr, U. Beuers, M. Vujasinovic [et al.] // *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. – 2021. – Vol. 31(1). – P. 80–114.
55. European Guideline on IgG4-related Digestive Disease – UEG and SGF Evidence-based Recommendations / J.M. Löhr, U. Beuers, M. Vujasinovic [et al.] // *United European Gastroenterology Journal*. – 2020. – Vol. 8(6). – P. 637–666.

56. European guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SGF evidence-based recommendations / J.M. Löhr, U. Beuers, M. Vujasinovic [et al.] // *Russ. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol.* – 2021. – Vol. 31(1). – P. 80–114.
57. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: A prospective study of 215 patients / L. Wang, P. Zhang, M. Wang [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2018. – Vol. 20(1). – P. 1–12.
58. Fernández-Codina, A. Therapeutic Options in IgG4-Related Disease / A. Fernández-Codina, O. Orozco-Gálvez, F. Martínez-Valle // *Curr Treatm Opt Rheumatol.* – 2020. – Vol. 6(3). – P. 191–204.
59. Gender and Autoimmune Liver Diseases: Relevant Aspects in Clinical Practice / F. Invernizzi, M. Cilla, S. Trapani [et al.] // *J. Pers. Med.* – 2022. – Vol. 12(6). – P. 925.
60. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: A systematic review and network meta-analysis / D. Omar, Y. Chen, Y. Cong, L. Dong // *Rheumatology (United Kingdom).* – 2020. – Vol. 59. – P. 718–726.
61. Goodchild, G. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis / G. Goodchild, S.P. Pereira, G. Webster // *Korean J. Intern Med.* – 2018. – Vol. 33(5). – P. 841–850.
62. High level of IgG4 as a biomarker for a new subset of inflammatory bowel disease / Z. Wang, M. Zhu, C. Luo [et al.] // *Sci Rep.* – 2018. – Vol. 8(1). – P. 10018.
63. Hyodo, N. Ultrasonographic evaluation in patients with autoimmune-related pancreatitis / N. Hyodo, T. Hyodo // *J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 38(12). – P. 1155–1161.
64. Identification of galectin-3 as an autoantigen in patients with IgG4-related disease / C.A. Perugino, S.B. AlSalem, H. Mattoo [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 143(2). – P. 736–745.
65. IgG4 levels in bile for distinguishing IgG4-associated cholangiopathy from other biliary disorders: A single blinded pilot study / U. Navaneethan, N.G. Gutierrez, R. Jegadeesan [et al.] // *Clin Endosc.* – 2014. – Vol. 47(6). – P. 555–559.

66. IgG4/IgG RNA ratio does not accurately discriminate IgG4-related disease from pancreatobiliary cancer / E. de Vries, F. Tielbeke, L. Hubers [et al.] // *JHEP Rep.* – 2020. – Vol. 2(4). – P. 100116.
67. IgG4-Associated Cholangitis in Patients Resected for Presumed Perihilar Cholangiocarcinoma: A 30-Year Tertiary Care Experience / E. Roos, L.M. Hubers, R.J.S. Coelen [et al.] // *American Journal of Gastroenterology.* – 2018. – Vol. 113(5). – P. 765–772.
68. IgG4-associated cholangitis with cholangiocarcinoma / B.K. Straub, I. Esposito, D. Gotthardt [et al.] // *Virchows Arch.* – 2011. – Vol. 458(6). – P. 761–765.
69. IgG4-related cholangitis – a mimicker of fibrosing and malignant cholangiopathies / R. Kersten, D.C. Trampert, T. Herta [et al.] // *J. Hepatol.* – 2023. – Vol. 79(6). – P. 1502–1523.
70. IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide association study / C. Terao, M. Ota, T. Iwasaki [et al.] // *Lancet Rheumatol.* – 2019. – Vol. 1(1). – P. e14–e20.
71. IgG4-Related Disease Mimicking Crohn's Disease: A Case Report and Review of Literature / F. Ciccone, A. Ciccone, M. Di Ruscio [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2018. – Vol. 63(4). – P. 1072–1086.
72. IgG4-related disease: Dataset of 235 consecutive patients / D. Inoue, K. Yoshida, N. Yoneda [et al.] // *Medicine (United States).* – 2015. – Vol. 94(15). – P. 234–245.
73. IgG4-related disease: diagnostic methods and therapeutic strategies in Japan / Y. Masaki, H. Shimizu, T.S. Nakamura [et al.] // *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology.* – 2014. – Vol. 54(2). – P. 95–101.
74. IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune pancreatitis: Histological assessment of biopsies from Vater's ampulla and the bile duct / H. Kawakami, Y. Zen, M. Kuwatani [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2010. – Vol. 25(10). – P. 1648–1655.
75. IgG4-related sclerosing cholangitis may be a risk factor for cancer / Y. Kurita, Y. Fujita, Y. Sekino [et al.] // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* – 2021. – Vol. 28(6). – P. 524–532.

76. 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? / Y. Zen, K. Harada, M. Sasaki [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2004. – Vol. 28(9). – P. 1193–1203.
77. IgG4-Related sclerosing cholangitis: A clinical and imaging review / K.S. Madhusudhan, P. Das, D. Gunjan [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2019. – Vol. 213. – P. 1221–1231.
78. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis: Rarely Diagnosed, but not a Rare Disease / S. Drazilova, E. Veseliny, P.D. Lenartova [et al.] // *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2021. – Vol. 2021. – P. 1959832.
79. Immunoglobulin G subtypes-1 and 2 differentiate immunoglobulin G4-associated sclerosing cholangitis from primary sclerosing cholangitis / M. Vujasinovic, P. Maier, H. Maetzel [et al.] // *United Eur. Gastroenterol. J.* – 2020. – Vol. 8(5). – P. 584–593.
80. Immunoglobulin G4-Associated Cholangitis: Clinical Profile and Response to Therapy / A. Ghazale, S.T. Chari, L. Zhang [et al.] // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134(3). – P. 706–715.
81. Immunoglobulin G4-related cholangitis: A variant of IgG4-related systemic disease / I. Novotný, P. Dítě, J. Trna [et al.] // *Dig. Dis.* – 2012. – Vol. 30(2). – P. 216–219.
82. Important problems in the diagnosis and treatment of primary sclerosing cholangitis (based on the Russian consensus on diagnosis and treatment autoimmune hepatitis. Moscow, 2018) / E.V. Vinnitskaya, S.R. Abdulkhakov, D.T. Abdurakhmanov [et al.] // *Ter Arkh.* – 2019. – Vol. 91(2). – P. 9–15.
83. Increases in IgE, Eosinophils, and Mast Cells Can be Used in Diagnosis and to Predict Relapse of IgG4-Related Disease / E.L. Culver, R. Sadler, A.C. Bateman [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* – 2017. – Vol. 15(9). – P. 1444–1452.
84. Inebilizumab for treatment of IgG4-related disease / J.H. Stone, A. Khosroshahi, W. Zhang [et al.] // *N Engl J Med.* – 2024. – Vol. 14. – P. 9712. – doi: 10.1056/NEJMoa2409712.

85. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease / A. Khosroshahi, Z.S. Wallace, J.L. Crowe [et al.] // *Arthritis and Rheumatology*. – 2015. – Vol. 67(7). – P. 1688–1699.
86. Isolated intrapancreatic IgG4-related sclerosing cholangitis / T. Nakazawa, Y. Ikeda, Y. Kawaguchi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21(4). – P. 1334–1343.
87. Isolated Type Immunoglobulin G4 Sclerosing Cholangitis: The Misdiagnosed Cholangiocarcinoma / R. Nasser, H. Gilshtein, S. Mansour [et al.] // *J Clin Med Res.* – 2021. – Vol. 13(2). – P. 75–81.
88. Kamisawa, T. IgG4-related sclerosing cholangitis. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis / T. Kamisawa, M.H. Kim. – Springer Singapore, 2018. – 142 p.
89. Katz, G. Clinical perspectives on IgG4-related disease and its classification / G. Katz, J.H. Stone // *Annu Rev Med.* – 2022. – Vol. 73. – P. 545–562. – doi: 10.1146/annurev-med-050219-034449.
90. Kimura, Y. Pathologic significance of immunoglobulin G4-positive plasma cells in extrahepatic cholangiocarcinoma / Y. Kimura, K. Harada, Y. Nakanuma // *Hum. Pathol.* – 2012. – Vol. 43(12). – P. 2149–2156.
91. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis / M. Shiokawa, Y. Kodama, K. Sekiguchi [et al.] // *Sci. Transl. Med.* – 2018. – Vol. 10(453). – P. eaaq0997.
92. Lee, H.E. Immunoglobulin G4-related hepatobiliary disease / H.E. Lee, L. Zhang // *Seminars in Diagnostic Pathology*. – 2019. – Vol. 36. – P. 423–433.
93. Löhr, J.M. IgG4-related diseases of the digestive tract / J.M. Löhr, V.M. R.J. S.J. B.U. // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2022. – Vol. 9(3). – P. 185–197.
94. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis / P.A. Hart, T. Kamisawa, W.R. Brugge [et al.] // *Gut*. – 2013. – Vol. 62(12). – P. 1771–1776.
95. Management of biliary stricture in patients with IgG4-related sclerosing cholangitis / M. Miyazawa, H. Takatori, K. Kawaguchi [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15(4). – P. e02332.

96. Management, outcomes and survival of an Australian IgG4-SC cohort: The MOSAIC study / W. Kemp, A. Majeed, J. Mitchell [et al.] // *Liver International*. – 2021. – Vol. 41(12). – P. 2934–2943.
97. Manganis, C.D. Review of primary sclerosing cholangitis with increased IgG4 levels / C.D. Manganis, R.W. Chapman, E.L. Culver // *World Journal of Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 26. – P. 3126–3144.
98. Measurement of IgG4 in bile: A new approach for the diagnosis of IgG4-associated cholangiopathy / K. Vosskuhl, A.A. Negm, T. Framke [et al.] // *Endoscopy*. – 2012. – Vol. 44(1). – P. 48–52.
99. Miura, H. IgG4-related retroperitoneal fibrosis and sclerosing cholangitis independent of autoimmune pancreatitis. A recurrent case after a 5-year history of spontaneous remission / H. Miura, Y. Miyachi // *JOP*. – 2009. – Vol. 10(4). – P. 432–437.
100. Nekrasova, T.P. Igg4-associated sclerosing cholangitis mimicking cholangiocellular carcinoma / T.P. Nekrasova, P.A. Stribul, A.V. Berestova // *Arkh Patol*. – 2021. – Vol. 83(4). – P. 52–55.
101. Poor response of initial steroid therapy for IgG4-related sclerosing cholangitis with multiple organs affected / W. Liu, W. Chen, X. He [et al.] // *Medicine (United States)*. – 2017. – Vol. 96(12). – P. e6400.
102. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab / Z.S. Wallace, H. Mattoo, V.S. Mahajan [et al.] // *Rheumatology*. – 2016. – Vol. 55(6). – P. 1000–1008.
103. Primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G4: clinical characteristics and response to therapy / E. Björnsson, S. Chari, M. Silveira [et al.] // *Am J Ther*. – 2011. – Vol. 18(3). – P. 198–205.
104. Primary Sclerosing Cholangitis: Epidemiology, Genetics, Diagnosis, and Current Management / E. Gochanour, C. Jayasekera, K. Kowdley [et al.] // *Clin Liver Dis*. – 2020. – Vol. 15. – P. 125–128.
105. Prohibitin Is Involved in Patients with IgG4 Related Disease / H. Du, L. Shi, P. Chen [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10(5). – P. e0125331.

106. Rapidly progressive sclerosing cholangitis following surgical treatment of pancreatic pseudotumor / G. Stathopoulos, A.D. Nourmand, M. Blackstone [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 21(2). – P. 143–148.
107. Reducing relapse through maintenance steroid treatment can decrease the cancer risk in patients with IgG4-sclerosing cholangitis: Based on a Japanese nationwide study / K. Kubota, T. Kamisawa, T. Nakazawa [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol. (Australia)*. – 2023. – Vol. 38(4). – P. 556–564.
108. Sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis versus primary sclerosing cholangitis: Comparison on endoscopic retrograde cholangiography, MR cholangiography, CT, and MRI / J.H. Kim, J.H. Byun, S.Y. Kim [et al.] // *Acta Radiol.* – 2013. – Vol. 54(6). – P. 601–607.
109. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis / K. Boonstra, E. L. Culver, L. M. de Buy Wenniger [et al.] // *Hepatology*. – 2014. – Vol. 59(5). – P. 1954–1963.
110. Small bile duct involvement in IgG4-related sclerosing cholangitis: Liver biopsy and cholangiography correlation / I. Naitoh, Y. Zen, T. Nakazawa [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 46(2). – P. 269–276.
111. Tasch, J.J. An unusual presentation of advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: When biopsy results fail / J.J. Tasch, N. Dube // *Am. J. Case Rep.* – 2018. – Vol. 19. – P. 35–40.
112. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease / Z.S. Wallace, R.P. Naden, S. Chari [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020. – Vol. 79(1). – P. 77–87.
113. The human Fc $\gamma$ RII (CD32) family of leukocyte FcR in health and disease / J.C. Anania, A.M. Chenoweth, B.D. Wines, P.M. Hogarth // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 464. – doi: 10.3389/fimmu.2019.00464.
114. The long-term outcomes of patients with immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: the Mayo Clinic experience / A.H. Ali, Y. Bi, J.D. Machicado [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 55(11). – P. 1087–1097.

115. The significance of serum IgG4 and CA19-9, autoantibodies in diagnosis and differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis / L. Tan, X. Guan, T. Zeng [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 53(2). – P. 206–211.
116. Therapeutic approach to IgG4-related disease: a systematic review / P. Brito-Zerón, B. Kostov, X. Bosch [et al.] // *Medicine.* – 2016. – Vol. 95(26). – P. e4002.
117. Therapeutic Uses of Rituximab and Clinical Features in Immunoglobulin G4-Related Disease: A Systematic Review / U. Patel, A. Saxena, D. Patel [et al.] // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15(9). – P. 45044.
118. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort / M.T. Huggett, E.L. Culver, M. Kumar [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 109(10). – P. 1675–1683.
119. Validity and safety of endoscopic biliary stenting for biliary stricture associated with IgG4-related pancreatobiliary disease during steroid therapy / Y. Kuraishi, T. Muraki, N. Ashihara [et al.] // *Endosc Int Open.* – 2019. – Vol. 07(11). – P. E1410–1018.
120. Wang, W. The Significance of Serum IgG4/IgG and IgG4/IgG1 Ratio in the Diagnosis Value of IgG4-Related Diseases / W. Wang, Y. Li, H. Feng // *Discov Med.* – 2023. – Vol. 35(177). – P. 476.
121. Zen, Y. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: Pathologic features and histologic mimics / Y. Zen, Y. Nakanuma, B. Portmann // *Semin. Diagn. Pathol.* – 2012. – Vol. 29(4). – P. 205–211.