

Изучение предикторов рецидива IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита

А.К. Гусева[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4244-6815>, ufimtseva_a_k@student.sechenov.ru

А.В. Охлобыстин, <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>, okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Рецидивы возникают у 30–50% пациентов с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом. Согласно исследованиям, рецидивы повышают риск развития злокачественных новообразований. Влияние поддерживающей терапии глюкокортикостероидами на предотвращение рецидива изучено недостаточно. Это определяет актуальность изучения предикторов рецидива и разработки эффективных методов их профилактики.

Цель. Определить предикторы рецидива IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое динамическое двунаправленное наблюдательное исследование, в котором участвовали пациенты в возрасте от 18 лет и старше с верифицированным IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом (n = 32). Проведен поиск возможных предикторов рецидива с построением прогностической модели вероятности развития рецидива. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании рецидива применялся метод анализа ROC-кривых.

Результаты. Медиана периода наблюдения составила 33 (16–60) мес. Задержка в постановке диагноза (медиана 10,5 [4,8; 22,5] мес.) была связана с ошибочным установлением диагноза первичного склерозирующего холангита (41,2%) или злокачественного новообразования желчных протоков (43,8%). Хирургическим вмешательствам подверглись 50% пациентов. Рецидивы заболевания отмечались у 34,4% (n = 11) пациентов. Уровень IgG₄ сыворотки крови до начала терапии глюкокортикостероидами ≥ 2,24 г/л, а также задержка в постановке диагноза на ≥ 17 мес. были связаны с возникновением рецидивов (p = 0,040 и p = 0,049 соответственно). Полиорганное поражение, хирургические вмешательства в анамнезе у пациентов с внепеченочными билиарными стриктурами повышали риск развития рецидива в 85 (p = 0,001) и 12 (p = 0,047) раз соответственно. Наличие билиарных стриктур ниже конfluence снижало риск рецидива в 7,5 раза (p = 0,032).

Выводы. Полиорганное поражение, наличие внутripеченочных и проксимальных внепеченочных билиарных стриктур, предшествующие хирургические вмешательства у пациентов с внепеченочными билиарными стриктурами, высокий уровень IgG₄ в сыворотке крови и поздняя диагностика являются возможными предикторами рецидива IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита.

Ключевые слова: иммуноглобулины G₄, логистическая регрессия, ROC-анализ, аутоиммунный панкреатит, глюкокортикостероиды

Для цитирования: Гусева АК, Охлобыстин АВ. Изучение предикторов рецидива IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита. *Медицинский совет*. 2024;18(8):108–115. <https://doi.org/10.21518/ms2024-190>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Identification of relapse predictors of IgG₄-related sclerosing cholangitis

Anna K. Guseva[✉], <https://orcid.org/0000-0002-4244-6815>, ufimtseva_a_k@student.sechenov.ru

Alexey V. Okhlobystin, <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>, okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru

Sechenov First Moscow University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Relapses occur in 30–50% of patients IgG₄-related sclerosing cholangitis. Relapses may act an independent risk factor for malignancy development and the need in maintenance therapy for relapse prevention is still uncertain. Thus, studying relapse predictors and developing reliable preventive approaches is an important area of research for this condition.

Aim. To determine relapse predictors of IgG₄-related sclerosing cholangitis.

Materials and methods. A single-center dynamic bidirectional observational study was conducted in patients aged 18 years and older with verified IgG₄-related sclerosing cholangitis (n = 32). We searched for possible factors influencing the relapse of IgG₄-related sclerosing cholangitis. The development of a prognostic model for the relapse probability was carried out using logistic regression. ROC analysis was used to assess the diagnostic performance of quantitative variables in predicting of relapse.

Results. The median follow-up period was 33 (16–60) months. The majority of patients with IgG₄-related sclerosing cholangitis were male (71.9%), median age was 59 ± 13 years. In most patients, delayed diagnosis (median 10.5 [4.8; 22.5] months) was associated with overdiagnosis of primary sclerosing cholangitis (41.2%) or bile duct malignancy (43.8%). Surgical interventions were performed in 50% of patients. Median serum IgG₄ level was 2.70 g/L [1.92; 6.48], and 21.9% of patients had normal serum IgG₄ level. Disease relapse developed in 34.4% (n = 11) of patients. Serum IgG₄ level before glucocorticosteroid

therapy ≥ 2.24 g/L and a delay in diagnosis by ≥ 17 months were associated with the relapse ($p = 0.040$ and $p = 0.049$ respectively). Multi-organ involvement, and extrahepatic localization of biliary strictures in the patients with the history of surgical interventions increased the risk of relapse 85 ($p = 0.001$) and 12 ($p = 0.047$) fold, respectively. The presence of biliary strictures below the confluence reduced the risk of relapse 7.5 fold ($p = 0.032$).

Conclusions. Possible predictors of IgG₄-related sclerosing cholangitis relapse may include multi-organ involvement, intrahepatic and proximal extrahepatic strictures, prior surgical interventions in patients with extrahepatic strictures, high serum IgG₄ level, and delayed diagnosis.

Keywords: immunoglobulins G₄, logistic regression, ROC-analysis, autoimmune pancreatitis, glucocorticoids

For citation: Guseva AK, Okhlobystin AV. Identification of relapse predictors of IgG₄-related sclerosing cholangitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(8):108–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-190>.

Conflict of interest: the authors declare that they have no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

IgG₄-ассоциированный склерозирующий холангит (IgG₄-CX) является одним из проявлений IgG₄-ассоциированной болезни (IgG₄-АБ), которое характеризуется воспалительной инфильтрацией IgG₄-положительными плазматическими клетками и фиброзированием желчных протоков, что приводит к образованию стриктур [1, 2]. Распространенность IgG₄-CX достигает 2 случая на 100 000 человек [3]. IgG₄-CX чаще встречается у мужчин (соотношение 4:1) старше 60 лет [4, 5]. У 30–50% пациентов после отмены глюкокортикостероидов (ГКС) наблюдается рецидив IgG₄-CX в течение 6 мес. после прекращения лечения [6, 7]. Предикторы рецидива IgG₄-CX не установлены, к возможным факторам риска обострения относят вовлечение внутриспеченочных и проксимальных внепеченочных желчных протоков, вовлечение нескольких органов, повышенный уровень IgG₄ в сыворотке до и после терапии [2, 8, 9]. При рецидиве поражение может сохранить прежнюю локализацию (желчные протоки), но также возможно вовлечение других органов [2]. Количество исследований, посвященных IgG₄-CX, ограничено, и часть имеющихся данных основана на результатах исследований по аутоиммунному панкреатиту I типа (АИП) и IgG₄-АБ. Также существуют противоречивые данные относительно необходимости поддерживающей терапии после достижения ремиссии [8, 10–13]. Кроме того, многофакторным анализом было выявлено, что рецидив IgG₄-CX являлся независимым фактором риска для развития злокачественных новообразований [11]. Это подчеркивает необходимость поиска предикторов рецидива и разработки эффективных методов их профилактики и осложнений IgG₄-CX.

Целью нашей работы является определение предикторов рецидива IgG₄-CX, что, возможно, позволит выявить пациентов из группы риска, а также определить частоту наблюдений и тактику ведения пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое динамическое двунаправленное наблюдательное исследование, в котором участвовали пациенты в возрасте от 18 лет и старше с верифицированным IgG₄-CX ($n = 32$), госпитализированные в период с 2019 по 2024 г. Для диагностики IgG₄-CX использованы критерии HISORt [8]. Критерии исключения: возраст

младше 18 лет, беременность, терминальная стадия почечной и/или печеночной недостаточности, верифицированная холангиокарцинома. Протокол исследования был утвержден этическим комитетом Сеченовского университета, каждый пациент дал письменное информированное согласие. Был проведен поиск и анализ возможных факторов, влияющих на рецидив IgG₄-CX, таких как возраст, пол, наличие профессиональных вредностей, время до подтверждения диагноза, предшествующие хирургические вмешательства, уровень IgG₄ сыворотки до и после терапии, применение поддерживающей терапии ГКС, клинические проявления, локализация билиарных стриктур, а также вовлечение поджелудочной железы и других органов.

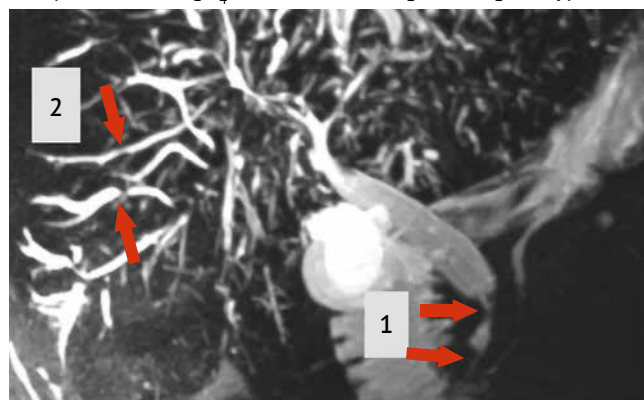
Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.0.7 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Построение прогностической модели вероятности развития рецидива выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании рецидива применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Статистически значимым считалось $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди 32 пациентов с IgG₄-CX было 71,9% (95% ДИ 53,3–86,3) мужчин, средний возраст составил 59 ± 13 лет (27–81), 43% (95% ДИ 26,4–62,3) были «синими» воротничками, т. е. рабочими промышленных предприятий. Медиана времени до постановки диагноза составила

● **Рисунок 1.** Магнитно-резонансная холангиопанкреатико-графия у пациента с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом, 2-й тип

● **Figure 1.** Magnetic resonance cholangiopancreatography in a patient with IgG₄-related sclerosing cholangitis, type 2



Стриктура дистальной трети общего желчного протока (стрелка 1), мультифокальные стриктуры внутрипеченочных желчных протоков (стрелка 2)
Stricture in the distal portion of the common bile duct (arrow 1) and multifocal strictures of the intrahepatic bile ducts (arrow 2)

● **Рисунок 2.** Магнитно-резонансная холангиопанкреатико-графия у пациента с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом, 3-й тип

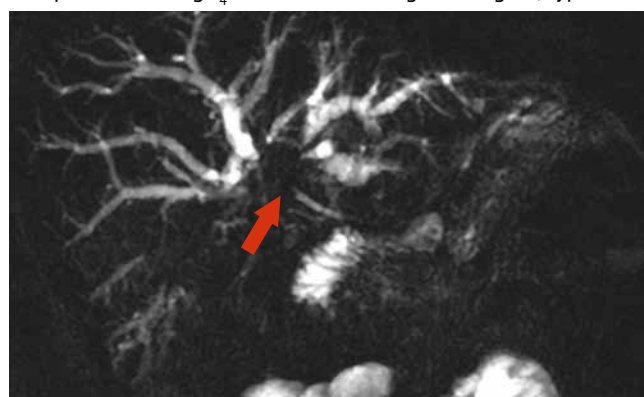
● **Figure 2.** Magnetic resonance cholangiopancreatography in a patient with IgG₄-related sclerosing cholangitis, type 3



Стриктура дистальной трети холедоха (стрелка 1), стриктура в области конfluence (стрелка 2)
Strictures in the distal portion of the common bile duct (arrow 1) and hepatic hilar lesions (arrow 2)

● **Рисунок 3.** Магнитно-резонансная холангиопанкреатико-графия у пациента с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом, 4-й тип

● **Figure 3.** Magnetic resonance cholangiopancreatography in a patient with IgG₄-related sclerosing cholangitis, type 4



Стриктура в области конfluence (стрелка)
Hepatic hilar stricture (arrow)

10,5 [4,8; 22,5] мес., при этом у 41,2% (95% ДИ 21,1–56,3) пациентов изначально был ошибочно установлен диагноз первичного склерозирующего холангита (ПСХ), а у 43,8% (95% ДИ 26,4–62,3) – злокачественное новообразование желчных протоков. Хирургическое вмешательство до окончательного установления диагноза было проведено у 50% (95% ДИ 31,9–68,1) пациентов, включая холецистэктомию с резекцией сегментов печени (n = 1), формирование холедохостероанастомоза и гастроэнтероанастомоза (n = 3), корпоркаудальную резекцию поджелудочной железы (n = 1), стентирование желчных протоков (n = 15). Также был зафиксирован один случай проведения химиотерапии в течение двух лет из-за ошибочно диагностированной холангиокарциномы. Клиническая картина заболевания характеризовалась абдоминальной болью у 71,9% пациентов (95% ДИ 53,3–86,3), механической желтухой у 78,1% (95% ДИ 60,0–90,7), снижением массы тела у 75,0% (95% ДИ 56,6–88,5). Медиана уровня сывороточного IgG₄ составила 2,70 г/л [1,92; 6,48], при этом 21,9% (95% ДИ 9,3–40,0) пациентов имели нормальный уровень IgG₄. Изолированный IgG₄-СХ без сопутствующего АИП был у 6 (18,8%) пациентов (95% ДИ 7,2–36,4). При оценке холангиографической картины 1-й тип выявлен у 23,3% пациентов (95% ДИ 9,9–42,3), 2-й тип – у 30,0% (95% ДИ 14,7–49,4) (рис. 1), 3-й тип – у 3,4% (95% ДИ 0,1–17,2) (рис. 2), 4-й тип – у 20,0% (95% ДИ 7,7–38,6) (рис. 3) и неклассифицируемый тип у 23,3% (95% ДИ 9,9–42,3). Характеристика исследуемых пациентов представлена в табл. 1.

Рецидив был отмечен у 34,4% (n = 11) пациентов. Медиана времени от начала терапии до возникновения рецидива составила 5 (1–16) мес. При оценке влияния возраста, пола, вовлечения поджелудочной железы, наличия поддерживающей терапии, уровня IgG₄ сыворотки крови после терапии ГКС на риск рецидива статистически значимые связи установлены не были. Медиана уровня IgG₄ сыворотки крови перед началом терапии ГКС у пациентов с последующим развитием рецидива IgG₄-СХ составила 3,15 (2,60–3,99) г/л (табл. 2, рис. 4). Для оценки вероятности развития рецидива IgG₄-СХ в зависимости от уровня IgG₄ сыворотки был проведен ROC-анализ. Пороговое значение сывороточного IgG₄ в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 2,24 г/л (рис. 5). Обострение IgG₄-СХ прогнозировалось при значении уровня IgG₄ сыворотки выше данной величины или равном ей, чувствительность и специфичность модели составили 100,0 и 56,2% соответственно (табл. 3).

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

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

$$z = -2,251 + 4,449X_{\text{по}},$$

где P – вероятность обострения, X_{по} – полиорганность (0 – изолированное поражение желчных протоков, 1 – внебилиарные поражения). Полученная регрессионная модель является статистически значимой (p < 0,001).

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов с IgG₄-ассоциированным склерозирующим холангитом (n = 32)

● **Table 1.** Characteristics of patients with IgG₄-associated sclerosing cholangitis (n = 32)

Параметр		Значение
Пол, n (%)	Мужской пол	23 (71,9), 95% ДИ 53,3–86,3
	Женский пол	9 (28,1), 95% ДИ 13,7–46,7
Профессия, n (%)	«белые воротнички»	18 (56,2), 95% ДИ 37,7–46,7
	«синие воротнички»	14 (43,8) 95% ДИ 26,4–62,3
Хирургические вмешательства в анамнезе, n (%)		16 (50,0), 95% ДИ 31,9–68,1
Период до установления диагноза (мес.), Me (Q ₁ -Q ₃), [min; max]		10 (4,8–22,5) [1,0; 94,0]
Уровень IgG ₄ сыворотки до начала терапии (г/л), Me (Q ₁ -Q ₃), [min; max]		2,62 (1,88–3,56), [0,13; 9,95]
Уровень IgG ₄ сыворотки после терапии (г/л), Me (Q ₁ -Q ₃), [min; max]		1,60 (1,00–2,00), [0,59; 5,86]
Бессимптомное течение, n (%)		1 (3,1), 95% ДИ 0,1–16,2
Абдоминальная боль, n (%)		23 (71,9), 95% ДИ 53,3–86,3
Желтуха, n (%)		25 (78,1), 95% ДИ 60,0–90,7
Похудание, n (%)		24 (75,0), 95% ДИ 56,6–88,5
Кожный зуд, n (%)		12 (37,5), 95% ДИ 21,1–56,3
Астенический синдром, n (%)		14 (43,8), 95% ДИ 26,4–62,3
Диарея, n (%)		6 (18,8), 95% ДИ 7,2–36,4

● **Таблица 2.** Медиана уровня IgG₄ сыворотки крови у пациентов с и без рецидива IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита

● **Table 2.** Median serum IgG₄ levels in patients with and without relapse of IgG₄-related sclerosing cholangitis

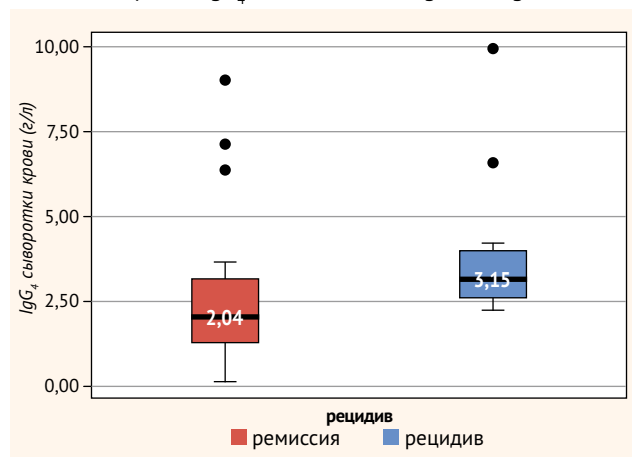
Категории	IgG ₄ сыворотки крови (г/л)			p
	Me	Q ₁ -Q ₃	n	
ремиссия	2,04	1,29–3,17	16	0,04
рецидив	3,15	2,60–3,99	10	

Исходя из значения коэффициента детерминации Найд-желкерка, модель объясняет 66,7% наблюдаемой дисперсии рецидива. Шансы рецидива увеличивались в 85 раз при наличии вовлечения других органов в сравнении с изолированным поражением желчных протоков (табл. 4). В табл. 5 представлено распределение внебилиарных локализаций при IgG₄-CX.

Также была разработана прогностическая модель для определения вероятности рецидива в зависимости от

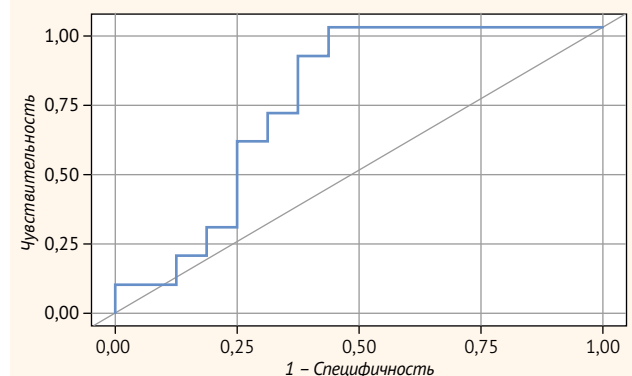
● **Рисунок 4.** Анализ уровня IgG₄ сыворотки крови в зависимости от наличия рецидива IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита

● **Figure 4.** Analysis of serum IgG₄ levels in patients with and without relapse of IgG₄-related sclerosing cholangitis



● **Рисунок 5.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности рецидива от уровня IgG₄ сыворотки

● **Figure 5.** ROC curve characterizing the relation of relapse probability to the serum IgG₄ level



Площадь под ROC-кривой составила 0,744 ± 0,105 с 95% ДИ: 0,538–0,949. Полученная модель была статистически значимой (p = 0,040)

● **Таблица 3.** Пороговые значения уровня IgG₄ сыворотки крови для прогнозирования рецидива IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита

● **Table 3.** Cut-off values of serum IgG₄ for predicting relapse of IgG₄-associated sclerosing cholangitis

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.

локализации стриктуры. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

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

где P – вероятность обострения, $X_{\text{внепжп}}$ – локализация стриктур (0 – внутрипеченочные + проксимальные внепеченочные, 1 – ниже конfluence). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p = 0,019$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 24,8% наблюдаемой дисперсии рецидива. Шансы рецидива IgG₄-CX снижались в 7,5 раза в случае наличия стриктур внепеченочных желчных протоков по сравнению с внутрипеченочными и проксимальными внепеченочными стриктурами (табл. 6).

Была выявлена связь между проведением хирургического вмешательства и рецидивом IgG₄-CX только в случае наличия стриктур внепеченочных желчных протоков, что повышало риск рецидива в 12 раз (табл. 7).

Дополнительно был проведен ROC-анализ для оценки влияния задержки в установлении диагноза на развитие

рецидива. Пороговое значение времени до установления диагноза в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 17 мес., рецидив прогнозировался выше данной величины или равным ей, чувствительность и специфичность модели составили 63,6 и 81,0% соответственно (табл. 8, рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

IgG₄-CX является относительно новым заболеванием. Прогноз при IgG₄-CX считается благоприятным, т. к. отмечается быстрый и отчетливый ответ на терапию ГКС, и также зарегистрированы случаи спонтанной ремиссии [14, 15]. Однако все больше данных свидетельствует о повышенном риске развития злокачественных новообразований среди пациентов с IgG₄-CX, в т. ч. у пациентов с рецидивами [11, 16]. Рецидивы IgG₄-CX остаются актуальной проблемой, поскольку неизвестны их предикторы и отсутствуют конкретные рекомендации по долгосрочному ведению данной группы пациентов [17–19]. Для профилактики

● **Таблица 4.** Характеристика связи предиктора модели (полиорганность) с вероятностью возникновения рецидива IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита

● **Table 4.** Characterization of the association between multi-organ involvement and the probability of relapse of IgG₄-related sclerosing cholangitis

Предиктор	Однофакторный анализ	
	COR; 95% ДИ	p
полиорганность: внебилиарные поражения	85,499; 6,821–1071,698	0,001

● **Таблица 5.** Распределение внебилиарных поражений при IgG₄-ассоциированном склерозирующем холангите

● **Table 5.** Spectrum of extra-biliary lesions in IgG₄-related sclerosing cholangitis

Локализация	n	%	95% ДИ
Поджелудочная железа (аутоиммунный панкреатит 1-го типа)	26	81,2	63,6–92,8
Твердая мозговая оболочка (пахименингит)	1	3,1	0,1–16,2
Печень (псевдоопухоли)	5	15,6	5,3–32,8
Желчный пузырь (холецистит)	5	15,6	5,3–32,8
Слюнные железы (сиалоаденит)	3	9,4	2,0–25,0
Слезные железы (дакриоаденит)	3	9,4	2,0–25,0
Легкие (легочные инфильтраты)	6	18,8	7,2–36,4
Лимфатические узлы (медиастинальные, подмышечные, внутрибрюшные)	23	71,9	53,3–86,3
Забрюшинная клетчатка (ретроперитонеальный фиброз)	2	6,2	0,8–20,8
Почки (тубулоинтерстициальный нефрит)	3	9,4	2,0–25,0
Аорта (аортит)	1	3,1	0,1–16,2
Кишечник (язвенный илеит и эрозивный колит)	1	3,1	0,1–16,2
Щитовидная железа (тиреоидит)	3	9,4	2,0–25,0
Кожа	1	3,1	0,1–16,2

● **Таблица 6.** Характеристика связи предиктора модели (локализация стриктур) с вероятностью возникновения рецидива IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита

● **Table 6.** Association between stricture localization and the probability of relapse of IgG₄-related sclerosing cholangitis (univariate analysis)

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

● **Таблица 7.** Характеристики связи предикторов модели (хирургические вмешательства и локализация стриктур) с вероятностью возникновения рецидива IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита

● **Table 7.** Association between history of surgical interventions and stricture localization with the probability of relapse of IgG₄-related sclerosing cholangitis (multivariate analysis)

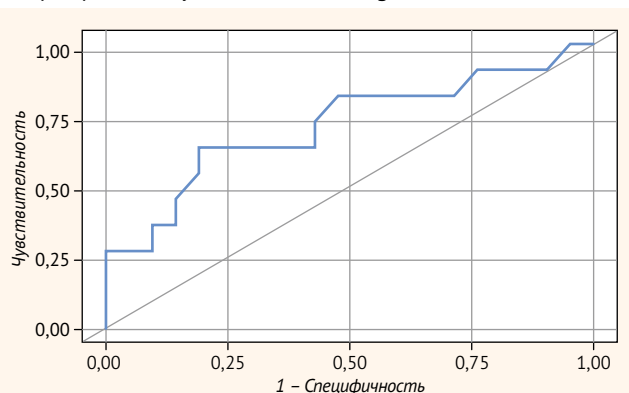
Предикторы	Многофакторный анализ	
	AOR; 95% ДИ	p
хирургические вмешательства	11,952; 1,037–137,827	0,047
локализация стриктур: внепеченочные желчные протоки	0,046; 0,004–0,573	0,017

● **Таблица 8.** Анализ связи медианы времени до установления диагноза с рецидивом IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита

● **Table 8.** Analysis of the association of median time to diagnosis with relapse of IgG₄-related sclerosing cholangitis

Категории	Время до установления диагноза (мес.)			p
	Me	Q ₁ –Q ₃	n	
ремиссия	6,0	4,0–16,0	21	0,049
обострение	20,0	9,0–47,0	11	

● **Рисунок 6.** ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности рецидива от времени до установления диагноза
 ● **Figure 6.** ROC curve characterizing the relation of the relapse probability to the time to diagnosis



Площадь под ROC-кривой составила $0,714 \pm 0,101$ с 95% ДИ: $0,516 - 0,912$. Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,049$)

рецидивов в азиатских странах часто используется тактика назначения низких доз ГКС (5–10 мг/сут) в качестве поддерживающей терапии [11, 12, 20]. В одном из исследований японских ученых выявлено, что риск повторного возникновения заболевания снижался с 58 до 23% при применении длительной поддерживающей терапии ГКС в низкой дозе (2,5–7,5 мг/сут в течение 3 лет) [21]. В западных странах, наоборот, рекомендуются более короткие курсы ГКС, при этом поддерживающие низкие дозы ГКС используются у пациентов с рефрактерным заболеванием или в случаях, когда болезнь рецидивирует вскоре после прекращения приема ГКС [8, 13]. В нашем исследовании не было обнаружено связи между поддерживающей терапией и частотой рецидивов, что возможно из-за малого размера выборки, т. к. поддерживающую терапию получили лишь 21,9% ($n = 7$) пациентов.

Согласно результатам исследований IgG₄-CX чаще болели мужчины (76–85%) со средним возрастом $58,8 \pm 12,3 / 63,3 \pm 14,5$ года [8, 9, 22]. Клинические проявления включали механическую желтуху (62–77%), потерю веса (51%), стеаторею (15%) и боль в животе (12,5–42%) [8, 9, 22], что соотносилось с результатами данного исследования. Однако абдоминальная боль была отмечена у большей части пациентов – 71,9% ($n = 23$). IgG₄-CX часто сочетался с АИП 1-го типа (52–92%), а другие локализации включали: почки (26%), забрюшинное пространство (ретроперитонеальный фиброз, 9%), слюнные железы (сиалоаденит, 6–12%), лимфатические узлы (медиастинальные и подмышечные, 4–9%) и легкие (легочные инфильтраты, 4%) [8, 9, 22]. Лимфаденопатия (медиастинальных, подмышечных, внутрибрюшных лимфатических узлов) в нашем исследовании встречалась значительно чаще – 71,9% ($n = 23$), предположительно, это связано с тем, что в других исследованиях не учитывалась лимфаденопатия внутрибрюшных лимфатических узлов.

В австралийском исследовании MOSAIC, включавшем 67 пациентов с IgG₄-CX, наиболее частым поражением желчевыводящих путей был 1-й тип (52%), характеризующийся стриктурами дистального отдела общего желчного протока, за ним следует 4-й тип (17%) со стриктурами, обнаруженными только в области конfluence, поражения

желчевыводящих путей 2-го и 3-го типов были выявлены у 13,5 и 12% соответственно, а у 5% тип не был классифицирован [22]. В нашем исследовании чаще встречались 2-й и 1-й тип.

В исследовании A. Ghazale [8] у 3 (6%) из 53 пациентов с IgG₄-CX было выявлено ВЗК, в нашем исследовании язвенный илеит и эрозивный колит были обнаружены у 1 пациента (3,1%), что указывает на дополнительные сложности в проведении дифференциальной диагностики с ПСХ. Также в данном исследовании у 18 пациентов (34%) подозревалось злокачественное новообразование, из них 4 пациентам была выполнена сегментарная гепатэктомия, резекция желчных протоков и гепатикоеюностомия в связи с подозрением на холангиокарциному, остальные 14 пациентов имели сопутствующий АИП и перенесли панкреатодуоденальную резекцию по поводу предполагаемого рака поджелудочной железы [8]. Выполнение чрезмерных оперативных вмешательств у пациентов с IgG₄-CX может говорить о несовершенстве подходов в дифференциальной диагностике и, вероятно, недостаточной информированности врачей о IgG₄-АБ и IgG₄-CX. Частота рецидивов после лечения не отличалась в группе пациентов, прошедших хирургическое лечение, и группе, получавшей стероиды (44 и 54% соответственно; $p = 0,1$), рецидивы возникали менее чем через 6 мес. после отмены преднизолона [8]. В результате нашего исследования факт проведения хирургического вмешательства влиял на риск рецидива только в случаях наличия стриктур внепеченочных желчных протоков. Вероятно, это связано с тем, что пациентам с дистальными стриктурами чаще выполняли стентирование желчных протоков и другие хирургические вмешательства, что приводило к увеличению частоты вторичного холангита и задерживало начало терапии ГКС. 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 IgG₄ сыворотки после лечения не отличались между пациентами с рецидивом и без [8]. В другом исследовании S. Cho, где было проанализировано 148 пациентов с IgG₄-CX, 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%; $p = 0,034$) [23]. Кумулятивная безрецидивная выживаемость также была ниже у этой группы (67% vs 79% через 5 лет; $p = 0,035$) [23]. По данным проспективного исследования, в котором приняли участие 52 пациента с IgG₄-АБ, было установлено, что 39% пациентов имели рецидив заболевания в течение 1 года на фоне поддерживающей терапии преднизолоном (в дозировке 5–10 мг/сут), а среднее время до возникновения рецидива составило $7,05 \pm 3,55$ мес. [24]. Рецидивы заболевания наиболее часто наблюдались в желчных протоках (13,33%), слезных железах (12,50%), лимфатических узлах (11,76%) и поджелудочной железе (8,33%) [24]. Было установлено, что 87,5% пациентов, у которых произошел рецидив, имели поражение более 6 органов в начале терапии ($p = 0,01$) [24]. В другом исследовании, включавшем

72 пациента с IgG₄-CX, были получены схожие результаты: частота рецидивов в группе с полиорганным поражением была выше (83,3%), а безрецидивная выживаемость составила 20 мес. в группе с изолированным поражением желчных протоков, что существенно превышало безрецидивную выживаемость в группе с множественными поражениями (3,1 мес., $p = 0,01$) [9]. По результатам нашего исследования вовлечение внутрипеченочных и проксимальных внепеченочных желчных протоков также повышало риск рецидива IgG₄-CX. В японском исследовании частота рецидивов была значительно выше в группе IgG₄-CX с сопутствующим АИП ($n = 34$), чем в группе изолированного IgG₄-CX ($n = 9$) ($p = 0,046$, log-rank-тест) [25]. В ходе нашего исследования не было выявлено значимых различий между данными группами. Вероятно, это обусловлено тем, что количество пациентов с изолированным IgG₄-CX было недостаточным для проведения анализа. Однако при вовлечении других органов, помимо поджелудочной железы, риск рецидива IgG₄-CX значительно увеличивался, предположительно, из-за более выраженной активности заболевания.

Кроме того, обсуждается влияние варианта терапии на частоту рецидива IgG₄-АБ. В метаанализе, включившем 1 169 пациентов с различными вариантами IgG₄-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) [26]. А комбинированная терапия ГКС и стероидсберегающими препаратами обеспечивала меньшую частоту рецидивов, чем терапия только ГКС (ОШ = 0,39, 95% ДИ 0,20–0,80) [26]. Мы не проводили оценку влияния типа терапии на риск рецидива, поскольку большинство пациентов получали ГКС, лишь двое – ритуксимаб, а стероидсберегающие препараты использовались только после эпизода рецидива.

В некоторых исследованиях проводится поиск новых факторов, прогнозирующих вероятность рецидивов. Одно из исследований показало, что у пациентов с IgG₄-АБ ($n = 48$), у которых произошел рецидив, уровень сывороточного IgE на момент постановки диагноза был выше, чем у пациентов без рецидива ($p = 0,001$), пороговое значение IgE для прогнозирования рецидива составило ≥ 380 кМЕ/л с чувствительностью 64% и специфичностью 88% [27]. В другом исследовании, включавшем 60 пациентов с IgG₄-АБ, было отмечено, что у пациентов с повышенным уровнем IgG₄, IgE и эозинофилов отношение рисков последующего рецидива IgG₄-АБ было выше: IgG₄ – медиана 8,58 г/л (ОШ = 6,2; 95% ДИ: 1,2–32,0), IgE – медиана 5,60 г/л (ОШ = 8,2; 95% ДИ: 1,4–50,0), эозинофилы – медиана

0,77 тыс/мкл (ОШ = 7,9; 95% ДИ: 1,8–34,7) [28]. В исследовании M. Huggett, включавшем 115 пациентов с IgG₄-АБ, было показано, что отсутствие снижения и нормализации уровня IgG₄ в сыворотке крови на фоне лечения не являлось прогностическим фактором для развития рецидива АИП и IgG₄-CX [6]. Аналогичные результаты были получены в нашем исследовании, не подтверждая их влияние на риск рецидива IgG₄-CX. Однако пороговое значение IgG₄ сыворотки крови до терапии ГКС для прогнозирования рецидива в нашей когорте составило 2,24 г/л ($p = 0,04$). При сравнении уровня эозинофилов сыворотки крови в зависимости от рецидива не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,498$), IgE сыворотки крови не исследовался.

Проведенное исследование имеет определенные ограничения, включая использование ретроспективного подхода, небольшую выборку, а также одноцентровой дизайн исследования. Кроме того, медиана периода наблюдения составила 33 (16–60) мес., что могло привести к пропуску случаев рецидива, произошедших после этого периода. Эти факторы могут ограничить общую репрезентативность полученных данных и потенциально влиять на обобщение результатов на более широкую популяцию.

ВЫВОДЫ

Согласно проведенному анализу, полиорганное поражение, хирургические вмешательства в анамнезе у пациентов с внепеченочной локализацией билиарных стриктур у пациентов с IgG₄-CX повышали риск развития рецидива в 85 ($p = 0,001$) и 12 ($p = 0,047$) раз соответственно. Вместе с тем наличие билиарных стриктур ниже конfluence сопровождалось снижением риска рецидива в 7,5 раза ($p = 0,032$) в сравнении с пациентами, имеющими внутрипеченочные и проксимальные внепеченочные стриктуры желчных протоков. При пороговом значении сывороточного IgG₄ $\geq 2,24$ г/л прогнозировался рецидив IgG₄-CX с чувствительностью 100% и специфичностью 56,2% ($p = 0,04$). Более того, задержка в установлении диагноза на ≥ 17 мес. увеличивала вероятность рецидива, что подчеркивает необходимость усовершенствования диагностических подходов при стриктурах желчных протоков ($p = 0,049$). Таким образом, указанные предикторы, вероятно, могут стать важными инструментами для прогнозирования риска рецидива IgG₄-CX и, следовательно, помочь в выборе персонализированной тактики ведения данных пациентов. 

Поступила / Received 26.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 12.04.2024

Принята в печать / Accepted 15.04.2024

Список литературы / References

- Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M. IgG4 cholangiopathy – Current concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Hepatol*. 2014;61(3):690–695. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.04.016>.
- Löhr JM, Beuers U, Vujasinovic M, Alvaro D, Frøkjær JB, Buttgerit F et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease – UEG and SFG evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(6):637–666. <https://doi.org/10.1177/2050640620934911>.
- Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2019;26(1):9–42. <https://doi.org/10.1002/jhbp.596>.
- Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T et al. Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(6):920–926.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.12.038>.
- Xiao J, Xu P, Li B, Hong T, Liu W, He X et al. Analysis of clinical characteristics and treatment of immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(8):e9767. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000009767>.
- Huggett MT, Culver EL, Kumar M, Hurst JM, Rodriguez-Justo M, Chapman MH et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality

- in a prospective UK cohort. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1675–1683. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.223>.
7. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1688–1699. <https://doi.org/10.1002/art.39132>.
 8. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ et al. Immunoglobulin G4-Associated Cholangitis: Clinical Profile and Response to Therapy. *Gastroenterology.* 2008;134:706–715. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2007.12.009>.
 9. Liu W, Chen W, He X, Qu Q, Hong T, Li B. Poor response of initial steroid therapy for IgG4-related sclerosing cholangitis with multiple organs affected. *Medicine (United States).* 2017;96(12):e6400. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006400>.
 10. Dong X, Huo N, Wu Z, Wang G, Wang H, Zhao H. A case report of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis with multiple relapse. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(19):e0700. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010700>.
 11. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014;49(4):567–588. <https://doi.org/10.1007/s00535-014-0942-2>.
 12. Masaki Y, Shimizu H, Sato Nakamura T, Nakamura T, Nakajima A, Iwao Kawanami H et al. IgG4-related disease: diagnostic methods and therapeutic strategies in Japan. *J Clin Exp Hematop.* 2014;54(2):95–101. <https://doi.org/10.3960/jslrt.54.95>.
 13. Della-Torre E, Stone JH. "How I manage" IgG4-Related Disease. *J Clin Immunol.* 2016;36(8):754–763. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0331-0>.
 14. Madhusudan KS, Das P, Gunjan D, Srivastava DN, Garg PK. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis: A Clinical and Imaging Review. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;213(6):1221–1231. <https://doi.org/10.2214/AJR.19.21519>.
 15. Löhr JM, Vujasinovic M, Rosendahl J, Stone JH, Beuers U. IgG4-related diseases of the digestive tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(3):185–197. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00529-y>.
 16. Kurita Y, Fujita Y, Sekino Y, Watanabe S, Iwasaki A, Kagawa K et al. IgG4-related sclerosing cholangitis may be a risk factor for cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021;28(6):524–532. <https://doi.org/10.1002/jhbp.957>.
 17. Brito-Zerón P, Kostov B, Bosch X, Acar-Denizli N, Ramos-Casals M, Stone JH. Therapeutic approach to IgG4-related disease: A systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(26):e4002. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000004002>.
 18. Ali AH, Bi Y, Machicado JD, Garg S, Lennon RJ, Zhang L et al. The long-term outcomes of patients with immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: the Mayo Clinic experience. *J Gastroenterol.* 2020;55(11):1087–1097. <https://doi.org/10.1007/s00535-020-01714-7>.
 19. Zen Y, Nakanuma Y, Portmann B. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: pathologic features and histologic mimics. *Semin Diagn Pathol.* 2012;29(4):205–211. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2012.07.005>.
 20. Wang L, Zhang P, Wang M, Feng R, Lai Y, Peng L et al. Failure of remission induction by glucocorticoids alone or in combination with immunosuppressive agents in IgG4-related disease: a prospective study of 215 patients. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):65. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1567-2>.
 21. Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2017;66(3):487–494. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312049>.
 22. Kemp W, Majeed A, Mitchell J, Majumdar A, Tse E, Skoien R et al. Management, outcomes and survival of an Australian IgG4-SC cohort: The MOSAIC study. *Liver Int.* 2021;41(12):2934–2943. <https://doi.org/10.1111/liv.15036>.
 23. Dumonceau JM, Delhaye M, Charette N, Farina A. Challenging biliary strictures: pathophysiological features, differential diagnosis, diagnostic algorithms, and new clinically relevant biomarkers – part 1. *Therap Adv Gastroenterol.* 2020;13:1756284820927292. <https://doi.org/10.1177/1756284820927292>.
 24. Yunyun F, Yu C, Panpan Z, Hua C, Di W, Lidan Z et al. Efficacy of Cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep.* 2017;7(1):6195. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06520-5>.
 25. Takagi Y, Kubota K, Takayanagi T, Kurita Y, Ishii K, Hasegawa S et al. Clinical features of isolated proximal-type immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. *Dig Endosc.* 2019;31(4):422–430. <https://doi.org/10.1111/den.13320>.
 26. Omar D, Chen Y, Cong Y, Dong L. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(4):718–726. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez380>.
 27. Culver EL, Sadler R, Bateman AC, Makuch M, Cargill T, Ferry B et al. Increases in IgE, Eosinophils, and Mast Cells Can be Used in Diagnosis and to Predict Relapse of IgG4-Related Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(9):1444–1452.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.02.007>.
 28. Wallace ZS, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Lu L, Deshpande V et al. Predictors of disease relapse in IgG4-related disease following rituximab. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(6):1000–1008. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev438>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.К. Гусева, А.В. Охлобыстин
 Концепция и дизайн исследования – А.К. Гусева, А.В. Охлобыстин
 Написание текста – А.К. Гусева
 Сбор и обработка материала – А.К. Гусева
 Обзор литературы – А.К. Гусева
 Анализ материала – А.К. Гусева, А.В. Охлобыстин
 Статистическая обработка – А.К. Гусева
 Редактирование – А.К. Гусева, А.В. Охлобыстин
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.К. Гусева, А.В. Охлобыстин

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna K. Guseva, Alexey V. Okhlobystin
 Study concept and design – Anna K. Guseva, Alexey V. Okhlobystin
 Text development – Anna K. Guseva
 Collection and processing of material – Anna K. Guseva
 Literature review – Anna K. Guseva
 Material analysis – Anna K. Guseva, Alexey V. Okhlobystin
 Statistical processing – Anna K. Guseva
 Editing – Anna K. Guseva, Alexey V. Okhlobystin
 Approval of the final version of the article – Anna K. Guseva, Alexey V. Okhlobystin

Информация об авторах:

Гусева Анна Константиновна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ufimtseva_a_k@student.sechenov.ru

Охлобыстин Алексей Викторович, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Anna K. Guseva, Postgraduate Student of the Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ufimtseva_a_k@student.sechenov.ru

Alexey V. Okhlobystin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru