



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-96-107

УДК 616.361-002-004-021.3-036-079.4-085

EDN: FGADIS

**А.К. Гусева*, А.В. Охлобыстин**

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Москва, Россия

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ IgG₄-СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО ХОЛАНГИТА

A.K. Guseva*, A.V. Okhlobystin

I.M. Sechenov First Moscow University (Sechenov University), Department of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, Moscow, Russia

Clinical Features, Differential Diagnosis and Treatment of IgG₄-Related Sclerosing Cholangitis

Резюме

Цель обзора: представить современный взгляд на особенности клинического течения, дифференциальной диагностики и лечения IgG₄-склерозирующего холангита. **Основные положения.** IgG₄-склерозирующий холангит — фиброзно-воспалительное заболевание, при котором поражаются внутрипеченочные и внепеченочные желчные протоки. Проявления IgG₄-склерозирующего холангита схожи с изменениями при первичном склерозирующем холангите, опухолях желчных протоков и поджелудочной железы, в связи с чем, более трети пациентов с IgG₄-склерозирующим холангитом подвергаются оперативным вмешательствам. На данный момент отсутствуют специфические и чувствительные методы диагностики данного заболевания. Повышение уровня сывороточного IgG₄ наблюдается при многих других заболеваниях. Четырёхкратное повышение IgG₄ в сыворотке крови является более надежным маркером для диагностики IgG₄-склерозирующего холангита, однако такое значение наблюдается лишь у небольшой доли пациентов. При визуализации желчных протоков выявляются сегментарные или протяженные стриктуры с прстенотическим расширением и утолщением стенок. Глюкокортикостероиды остаются первой линией терапии для индукции и поддержания ремиссии заболевания. Рецидив наблюдается более чем у половины пациентов. Некоторые исследования также указывают на повышенный риск развития злокачественных опухолей. В данном обзоре освещены клинические и лабораторно-инструментальные проявления IgG₄-склерозирующего холангита, проведена сравнительная характеристика с первичным склерозирующим холангитом и холангиокарциномой, а также представлены возможности терапии, прогноз и исходы заболевания. **Заключение.** IgG₄-склерозирующий холангит — редкое и сложно диагностируемое заболевание, требующее проведения тщательной дифференциальной диагностики с первичным склерозирующим холангитом, раком желчных протоков и поджелудочной железы. Несмотря на относительно благоприятное течение и эффективность глюкокортикостероидов, заболевание часто рецидивирует и имеет неизвестный долгосрочный прогноз. Особое внимание уделяется риску развития злокачественных новообразований у данной группы пациентов, что подчеркивает необходимость пожизненного наблюдения за пациентами.

Ключевые слова: IgG₄-склерозирующий холангит, первичный склерозирующий холангит, холангиокарцинома, иммуноглобулин IgG₄, аутоиммунный панкреатит

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 06.02.2024 г.

Принята к публикации 12.03.2024 г.

*Контакты: Анна Константиновна Гусева, e-mail: ufimtseva_a_k@student.sechenov.ru

*Contacts: Anna K. Guseva, e-mail: ufimtseva_a_k@student.sechenov.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4244-6815>

Для цитирования: Гусева А.К., Охлобыстин А.В. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ IgG₄-СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО ХОЛАНГИТА. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(2): 96-107. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-96-107. EDN: FGADIS

Abstract

The aim: To present the state-of-the-art of clinical features, differential diagnosis and treatment of IgG₄-related sclerosing cholangitis. **Key points:** IgG₄-sclerosing cholangitis is a fibrotic inflammatory disease affecting the intrahepatic and extrahepatic bile ducts. The clinical features of IgG₄-sclerosing cholangitis are similar to those of primary sclerosing cholangitis, bile duct cancer and pancreatic cancer. More than one third of patients with IgG₄-sclerosing cholangitis undergo surgery. Currently, there are no specific and sensitive methods to diagnose this disease. Increased serum IgG₄ levels are observed in many other diseases. A fourfold increase in serum IgG₄ levels is a more reliable marker, but this feature is found in only a small percentage of patients. The imaging of bile ducts usually reveals segmental or extended strictures with prestenotic dilatation and wall thickening. Glucocorticosteroids are the first-line therapy for induction and maintenance of disease remission. More than a half of patients develop relapses. Several studies have found an increased risk of malignant tumors. This review describes the clinical, laboratory, and instrumental features of IgG₄-sclerosing cholangitis. Comparative evaluation of diseases manifestations versus primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma is presented along with options of therapy, prognosis and outcomes of the disease. **Conclusion:** IgG₄-sclerosing cholangitis is a rare and difficult to diagnose disease that requires careful differential diagnosis with primary sclerosing cholangitis, bile duct cancer and pancreatic cancer. Despite its relatively benign course and efficacy of glucocorticosteroid therapy, the disease recurs frequently and has an unknown long-term outcome. Special attention is paid to the risk of malignant neoplasms in this group of patients, emphasizing the need for lifelong follow-up.

Key words: IgG₄-related sclerosing cholangitis, primary sclerosing cholangitis, cholangiocarcinoma, immunoglobulin IgG₄, autoimmune pancreatitis

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 06.02.2024

Accepted for publication on 12.03.2024

For citation: Guseva A.K., Okhlobystin A.V. Clinical Features, Differential Diagnosis and Treatment of IgG₄-Related Sclerosing Cholangitis. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(2): 96-107. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-2-96-107. EDN: FGADIS

АИП — аутоиммунный панкреатит, ГКС — глюкокортикостероиды, ЗНО — злокачественные новообразования, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПСХ — первичный склерозирующий холангит, УЗИ — ультразвуковое исследование, ХК — холангиокарцинома, АМА — антитела к митохондриям (anti-mitochondrial antibodies), ANA — антиядерные антитела (anti-nuclear antibodies), ANCA — антитела к цитоплазме нейтрофилов (antineutrophil cytoplasmic antibodies), ASMA — антитела к гладким мышцам (anti-smooth muscle antibody), HLA — человеческий лейкоцитарный антиген (human leukocyte antigen), IgG₁ — иммуноглобулин G₁, IgG₂ — иммуноглобулин G₂, IgG₄ — иммуноглобулин G₄, IgG₄-АБ, иммуноглобулин G₄-ассоциированная болезнь, IgG₄-СХ — иммуноглобулин G₄-ассоциированный склерозирующий холангит, SIR — стандартизованное отношение заболеваемости

Введение

Иммуноглобулин G₄-склерозирующий холангит (IgG₄-СХ) является билиарным проявлением системной IgG₄-ассоциированной болезни (IgG₄-АБ) [1, 2]. IgG₄-СХ характеризуется диффузной или очаговой воспалительной инфильтрацией IgG₄-позитивными плазматическими клетками внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков, развитием муарового фиброза, частым сочетанием с аутоиммунным панкреатитом 1 типа, а также быстрым ответом на терапию глюкокортикостероидами [3]. Из-за схожих клинико-инструментальных проявлений с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), раком желчных протоков и поджелудочной железы, более чем треть пациентов подвергаются различным хирургическим вмешательствам [4]. Исход и прогноз заболевания малоизучены, однако все больше данных свидетельствует о повышенном риске развития злокачественных новообразований (ЗНО) среди пациентов с IgG₄-СХ [1, 5, 6]. Глюкокортикостероиды (ГКС) используют в качестве индукции и поддержания ремиссии заболевания [3]. Однако, согласно различным исследованиям, у 30–50 % пациентов наблюдается рецидив в течение 6 месяцев после отмены глюкокортикостероидов [7, 8]. В данном обзоре

представлены актуальные данные об особенностях клинического течения, дифференциальной диагностики и лечения IgG₄-склерозирующего холангита.

Эпидемиология

Согласно литературным данным, распространенность IgG₄-СХ составляет 2 случая на 100 000 населения [9]. IgG₄-СХ встречается преимущественно у мужчин (соотношение 4:1) старше 60 лет (медиана возраста — 66,2 года) [10, 11]. Однако, может возникнуть и в более молодом возрасте, как показывают исследования, в которых были зафиксированы случаи заболевания у пациентов в возрастном диапазоне от 23 до 88 лет [7, 11].

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез IgG₄-СХ недостаточно изучены [12]. Обсуждается влияние генетических факторов, например, исследование с использованием полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS), в котором приняли участие 835 пациентов из Японии, имеющих различные варианты

IgG₄-АБ, было обнаружено, что гены HLA-DRB1 и FC-GR2B связаны с повышенным риском развития IgG₄-АБ [13]. Большинство исследований приходят к выводу, что аутоиммунное воспаление играет ключевую роль в патогенезе заболевания. У пациентов с IgG₄-СХ выявлялись антитела к галектину-3, ламинину 511-Е8, прогибину 1 и аннексину А11 [14–17]. Однако, специфичные аутоантитела не были обнаружены. Некоторые данные указывают на возможную роль аллергического механизма в развитии IgG₄-АБ. Повышение уровня IgЕ в сыворотке выявляют у 30 % пациентов с аутоиммунным панкреатитом 1 типа (АИП), а также у каждого пятого пациента отмечены аллергические заболевания в анамнезе, такие как бронхиальная астма, лекарственная аллергия или хронический риносинусит [17]. Исследуется возможная роль изменений микробиоты в развитии IgG₄-СХ. В ходе исследования образцов

кала пациентов с PCX, IgG₄-СХ и здоровой контрольной группы было обнаружено снижение альфа-разнообразия и изменение состава микробиоты в основных группах по сравнению с контрольной [18]. Кроме того, были выявлены значимые различия в составе микробиоты между пациентами с PCX и IgG₄-СХ [21]. Не менее важная роль уделяется изучению неблагоприятных факторов окружающей среды. В исследовании, в котором участвовали 101 пациент с IgG₄-СХ и аутоиммунным панкреатитом (АИП), было обнаружено, что 68 % из них относились к категории «синих воротничков», то есть работникам, занятым физическим трудом в промышленной сфере, где имеется воздействие промышленных растворителей и газов [19]. Этот показатель существенно превышал результаты контрольной группы, где доля «синих воротничков» составляла 39 % (ОШ=3,66; 95 % ДИ: 2,18–6,13; n=404; p <0,0001).

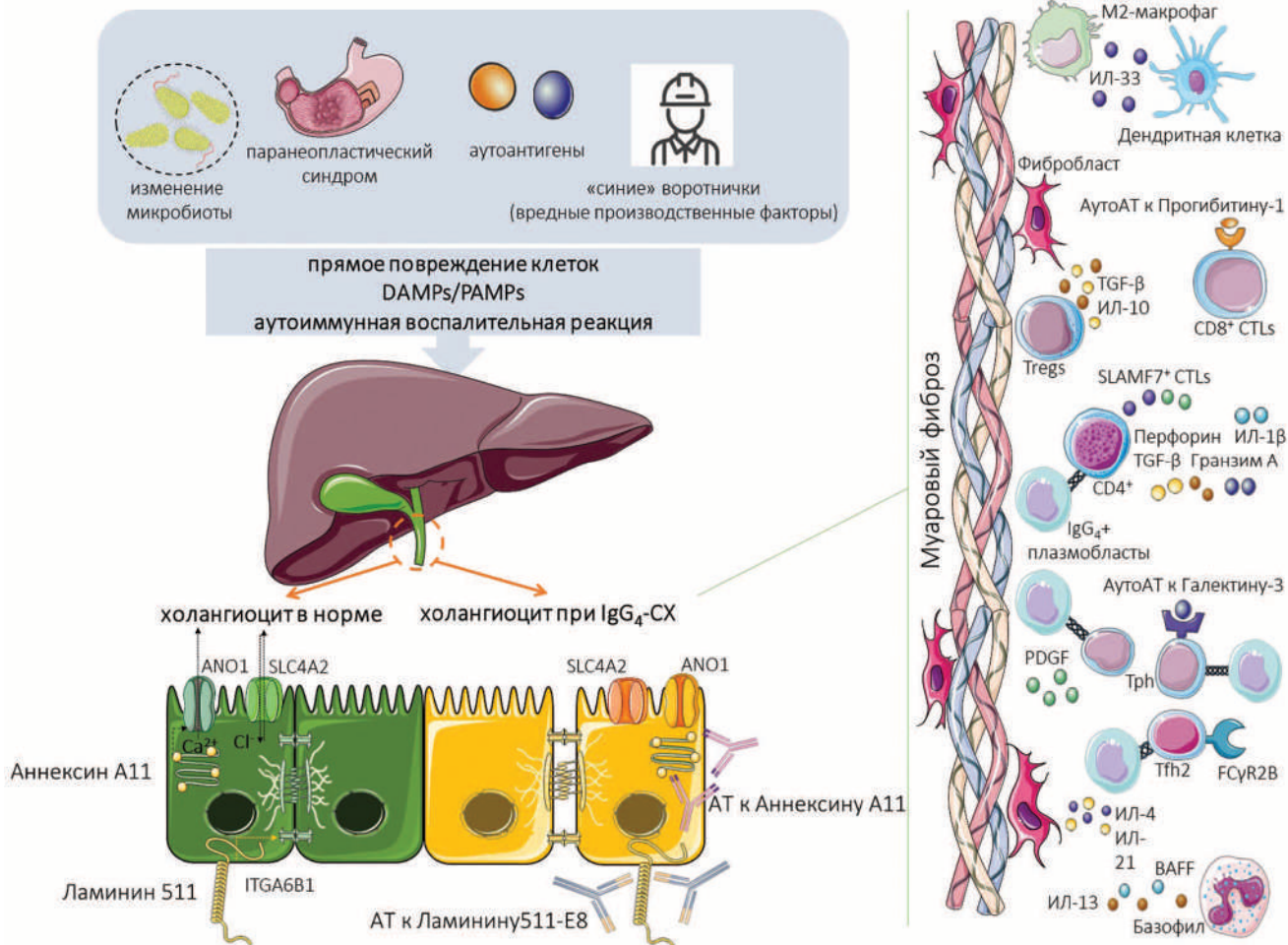


Рисунок 1. Предполагаемый патогенез IgG₄-ассоциированного склерозирующего холангита

Примечание: Потенциальными триггерами развития IgG₄-связанного заболевания могут быть аутоантигены, DAMPs/PAMPs и вредные промышленные факторы. Возможно, аутоантигены и DAMPs/PAMPs выделяются измененным микробиомом или злокачественными опухолями. Предполагается их влияние через механизмы молекулярной мимикрии. Активация врожденной иммунной системы приводит к нарушению работы адаптивной иммунной системы. Плазмобласты IgG₄ и IgG₄ производят аутоантитела против аннексина А11, ламинина 511-Е8, галектина-3 и прогибину 1. Антитела против аннексина А11 нарушают транспорт Cl⁻ и Ca²⁺ через ANO1 к апикальной мембране холангиоцитов. Антитела против ламинина 511-Е8 блокируют связывание с мембранными рецепторами (ITGA6B1), нарушая функцию холангиоцеллюлярного барьера. Антитела к галектину-3 и прогибину-1 влияют на активацию В- и Т-клеток. Олигоклональные IgG₄ плазмобласты способствуют стимуляции и реактивации олигоклональных цитотоксических Т-клеток CD4⁺, а также проводят к образованию муарового фиброза за счет секреции PDGF.

Сокращения: 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; Tph — периферические Т-хелперные клетки; Tregs — регуляторные Т-клетки.

Рисунок создан с использованием материала smart.servier.

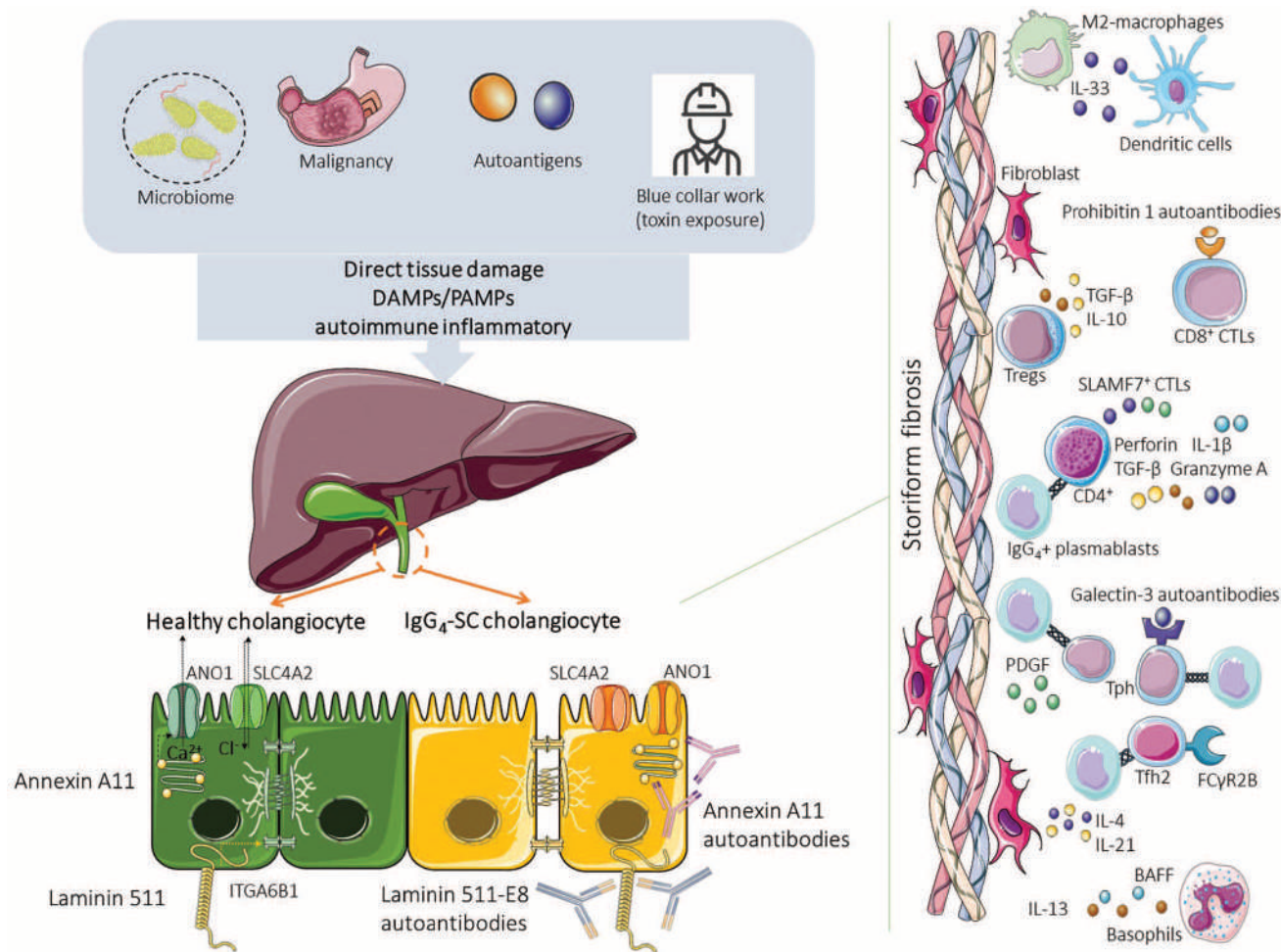


Figure 1. Proposed pathogenesis of IgG₄-related sclerosing cholangitis

Note: Exposure to autoantigens, DAMPs/PAMPs (produced by altered microbiome/malignant tumors) and hazardous industrial factors, through molecular mechanisms of mimicry, are possible causes of IgG₄-CX development. Activation of the innate immune system leads to disruption of the adaptive immune system. IgG₄ and IgG₄ plasmablasts produce autoantibodies against annexin A11, laminin 511-E8, galectin-3, and prohibitin 1. Antibodies against annexin A11 disrupt Cl⁻ and Ca²⁺ transport via ANO1 to the apical membrane of cholangiocytes. Antibodies against laminin 511-E8 block binding to membrane receptors (ITGA6B1), impairing cholangiocellular barrier function. Antibodies to galectin-3 and prohibitin-1 affect B- and T-cell activation. Oligoclonal IgG₄ plasmablasts support immune dysregulation through stimulation and reactivation of oligoclonal CD4 SLAMF7 cytotoxic T cells. In addition, due to PDGF secretion they contribute to the formation of storiform fibrosis.

Abbreviations: ANO1 — anoctamin 1; BAFF — B-cell activation factor; CD4 — cluster of differentiation 4; CTLs — cytotoxic T lymphocytes; DAMPs — damage-associated molecular patterns; PAMPs — pathogen-associated molecular patterns; FCγR2B — Fc γ receptor 2B; ITGA6B1 — integrin α6β1; SLAMF7 — signaling lymphocytic activation molecule family member 7; PDGF — platelet-derived growth factor; SLC4A2 — solute carrier family 4 member 2; Tfh — follicular T helper 2 cells; TGF-β — Transforming growth factor-β; Tph — peripheral T helper cells; Tregs — regulatory T cells.

The figure was created using smart.servier.

Кроме того, было выяснено, что длительный контакт с промышленными газами, пылью и органическими веществами, такими как асбест, на протяжении более 1 года, связан с повышенным риском развития IgG₄-CX и АИП (ОШ 2,14; 95 % ДИ: 1,26-3,16; $p < 0,001$ и ОР 2,95; 95 % ДИ: 1,78-4,90; $p < 0,001$ соответственно) [19]. На рисунке 1 иллюстрируются ключевые концепции о возможном патогенезе IgG₄-CX.

Клинические проявления

Около 25 % случаев IgG₄-CX протекает бессимптомно [11]. Наиболее часто IgG₄-CX проявлялся обструктивной желтухой (35–80 %), резкой потерей массы тела, умеренной абдоминальной болью, реже — кожным зудом (13 %) [11]. Нередко у пациентов после проведения лечебно-диагностических процедур на желчных протоках отмечались проявления инфекционного холангита, такие как лихорадка [20]. По данным различных

источников 72–95 % пациентов с IgG₄-CX имели сопутствующий АИП 1 типа [11, 21, 22]. В таких случаях отмечались проявления, связанные с развитием экзокринной и эндокринной недостаточности поджелудочной железы (53 % и 37 %, соответственно) [7]. Кроме того, IgG₄-CX нередко сочетался с другими IgG₄-связанными заболеваниями, такими как, тубулоинтерстициальный нефрит (5 %), дакриoadенит (15 %), сиалоаденит (26 %), ретроперитонеальный фиброз (5 %), медиастинальная и аксиллярная лимфаденопатия (8 %) [10].

Лабораторная диагностика

В анализах крови у пациентов с IgG₄-CX выявляют повышение маркеров холестаза: щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, общего билирубина преимущественно за счет прямой фракции [3, 23]. Повышение сыровоточного IgG₄ >1,35 г/л наблюдалось у 75–90 % пациентов с IgG₄-CX [22, 24, 25].

Исследования показали, что четырехкратное повышение уровня IgG₄ в крови имело высокую специфичность и положительное прогностическое значение (100 %), однако, чувствительность существенно снижалась и составила 42 % (95 % ДИ: 31–55) [3, 24, 26]. Кроме того, описывают случаи умеренного повышения уровня сывороточного IgG₄ у пациентов с ПСХ (9–22 %) и холангиокарциномой (ХК) (8–14 %)[22, 27, 28]. В таблице 1 приведены средние значения уровня IgG₄ сыворотки при IgG₄-СХ и других заболеваниях. Согласно проведенному в Японии исследованию, пороговое значение уровня IgG₄ в сыворотке крови 2,07 г/л может быть полезным дополнительным инструментом для отличия IgG₄-СХ 3-го и 4-го типов от ХК [22]. А для отличия IgG₄-СХ от ПСХ, пороговое значение уровня сывороточного IgG₄ составляло 1,77 г/л, с чувствительностью и специфичностью 91,5 % и 87,6 %, соответственно [22].

В исследовании Boonstra К. и соавторов (2014) было установлено, что при уровне IgG₄ до 2-х норм, рекомендуется проводить определение соотношения IgG₄/IgG₁, которое при IgG₄-СХ составляло ≥ 0,24, с чувствительностью и специфичностью 86 % и 95 %, соответственно [26]. Схожие результаты были получены Liming Tan и соавт. (2019), которые проанализировали значения IgG₄, CA19-9, аутоантител (ANA, ASMA, AMA, ANCA) в крови у 45 пациентов с IgG₄-СХ, 80 — ПСХ, 41 — раком желчных протоков, 52 — раком поджелудочной железы и у 48 здоровых добровольцев [29]. В исследовании было показано, что более высокий уровень IgG₄ сыворотки наблюдался у пациентов с IgG₄-СХ (86,67 %) по сравнению с группами контроля (p <0,01) [29]. Сывороточный уровень IgG₄ также был повышен у пациентов с ПСХ (25 %), раком желчных протоков (7,32 %) и поджелудочной железы (9,62 %) [29].

Таблица 1. Среднее значение сывороточного IgG₄ при IgG₄-склерозирующем холангите, первичном склерозирующем холангите, холангиокарциноме и раке поджелудочной железы.

Заболевание	Сывороточный IgG ₄ (M±SD)			
	Hirano et al. 2006[33]	Ohara et al. 2013 [22]	Nakazawa et al. 2012[34]	Oseini et al. 2011[35]
IgG ₄ -СХ	-	6,46±6,62	-	2,771±0,552**
IgG ₄ -СХ 1тип		6,13±6,18*	5,48±7,71*	
vs	-	vs	vs	-
РПЖ		0,593±0,659*	0,49±0,73*	
IgG ₄ -СХ 2тип		7,99±8*	8,84±8,54*	
vs	-	vs	vs	-
ПСХ		0,687±0,86*	0,5±0,45*	
IgG ₄ -СХ		6,46±7,11*	5,14±5,42*	
3,4 типы vs	-	vs	vs	-
ХК		0,523±0,468*	0,64±0,59*	
ПСХ	1,86±2,41	-	-	-
ХК	0,624±0,378	-	-	0,646±0,063**
РПЖ	66±3,8	-	-	-

Примечания: IgG₄-СХ — IgG₄-склерозирующий холангит; ПСХ — первичный склерозирующий холангит; ХК — холангиокарцинома; РПЖ — рак поджелудочной железы.
* p <0.05
**M±SEM

Table 1. Mean serum IgG₄ levels in IgG₄-sclerosing cholangitis, primary sclerosing cholangitis, cholangiocarcinoma and pancreatic cancer

Disease	Serum IgG ₄ (M±SD)			
	Hirano et al. 2006[33]	Ohara et al. 2013 [22]	Nakazawa et al. 2012[34]	Oseini et al. 2011[35]
IgG ₄ -SC	-	6,46±6,62	-	2,771±0,552**
IgG ₄ -SC type 1		6,13±6,18*	5,48±7,71*	
vs	-	vs	vs	-
PCa		0,593±0,659*	0,49±0,73*	
IgG ₄ -SC type 2		7,99±8*	8,84±8,54*	
vs	-	vs	vs	-
PSC		0,687±0,86*	0,5±0,45*	
IgG ₄ -SC		6,46±7,11*	5,14±5,42*	
types 3,4 vs	-	vs	vs	-
CC		0,523±0,468*	0,64±0,59*	
PSC	1,86±2,41	-	-	-
CC	0,624±0,378	-	-	0,646±0,063**
PCa	66±3,8	-	-	-

Note: IgG₄-SC — IgG₄-sclerosing cholangitis; PSC — primary sclerosing cholangitis; CC — cholangiocarcinoma; PCa — pancreatic cancer.
* p <0.05
**M±SEM

Положительные ANA были выявлены у пациентов с IgG₄-СХ и РСХ (40 % и 32,5 %, соответственно), однако разница не была статистически значимой [29]. Частота выявления ANCA, ASMA и AMA в группе IgG₄-СХ была значительно ниже, чем в группе РСХ (p <0,01) [29]. При этом положительные ANCA были обнаружены у пациентов с РСХ чаще, чем при с IgG₄-СХ (61,25 % и 6,67 %, соответственно) (p <0,01)[29]. Уровень СА19-9 был повышен у более чем половины пациентов с IgG₄-СХ (51,11%) и у большинства пациентов с аденокарциномой желчных протоков и поджелудочной железы (92,68 % и 90,38 %, соответственно) [29]. Значимость измерения уровня СА19-9 снижалась в случае наличия желтухи. Также опубликованы данные о повышении IgG₄ в желчи у пациентов с IgG₄-СХ. Пороговое значение 0,038 г/л позволило отличить IgG₄-СХ от пациентов с РСХ и ХК с чувствительностью и специфичностью 100 % и 77 % соответственно [30]. Однако для внедрения данного метода в широкую клиническую практику требуется дополнительные исследования. Пациенты с IgG₄-СХ и АИП имели более высокие значения IgG₂, чем пациенты с изолированным аутоиммунным панкреатитом или первичным склерозирующим холангитом, что имело высокую специфичность (97 %)

и положительную прогностическую ценность (91 %) [38]. Высокий уровень IgG₁ (8,2± 2,6 г/л) указывал на первичный склерозирующий холангит [31]. Также было выявлено, что соотношение IgG₄/IgG >0.129 чаще ассоциировано с IgG₄-АБ (ОШ 31,25; 95 % ДИ: 15,31–63,79; p <0,001) [32].

Классификация

В 2004 году Nakazawa и соавторы предложили классификацию IgG₄-СХ в зависимости от холангиографической картины [36]. **Первый тип** (64 %) характеризуется сужением дистального отдела холедоха. Выделение данного типа вызывает дискуссии, поскольку некоторые эксперты полагают, что сужение протока возникает в результате компрессии увеличенной головки поджелудочной железы [37]. Однако существуют случаи IgG₄-СХ первого типа без аутоиммунного панкреатита [38]. Данный тип необходимо дифференцировать с опухолью головки поджелудочной железы, псевдотуморозным панкреатитом и холангиокарциномой. **Второй тип** характеризуется поражением внутрипеченочных и внепеченочных желчных протоков. Данный тип подразделяется на 2а (5 %) и 2в (8 %) типы.

Таблица 2. Сравнительная характеристика IgG₄-склерозирующего холангита, первичного склерозирующего холангита и холангиокарциномы

Критерий	IgG ₄ -СХ	РСХ	ХК
Распространенность	2/100.000[9]	1-16/100.000[39]	5,9/100.000[40]
Возраст (лет)	50–60[24]	25–45[41]	50–70[42]
Пол (м:ж)	4–8:1[23]	2:1[43]	1.5:1[44]
Клинические проявления	желтуха, значительная потеря веса, боль в эпигастрии[24]	до 50 % бессимптомное течение, желтуха, кожный зуд[45]	на ранних стадиях бессимптомна, особенно при внутрипечёночной ХК; безболевая желтуха у 90 % пациентов с внепеченочной ХК[46]
Внебилиарные проявления	АИП 1 типа (до 90 %), системная лимфаденопатия, сиалоаденит, ретроперитонеальный фиброз[24]	50–80 % ВЗК [45] (85–90 % — ЯК; 10–15 % -БК)	метастазы
IgG ₄ сыворотки	74–90 % [26]	9–22 % [27]	8–22 % [22,28]
СА-19-9	51 % 153–292 ед/мл[29]	12 % 47–97 ед/мл[29]	93 % 329–384 ед/мл [29]
pANCA	7 % [29]	61 % [29]	-
Морфологические изменения	лимфоплазмочитарная инфильтрация (>10 IgG ₄ + плазматиков, IgG ₄ /IgG>0,40), муаровый фиброз, облитерирующий флебит [47]	перипортальный склероз, фиброз в виде «луковой шелухи»[47]	дисплазия, неоплазия билиарного эпителия, атипичные клетки[47]
IgG ₄ + плазматические клетки при ИГХ-исследовании	50–90 % [24]	5–25 % [27]	25 % (n=4)[48]
IgG ₄ /IgG при ИГХ-исследовании	>0.40 [24]	-	-
Ответ на ГКС	быстрый, отчетливый в начальной стадии[3,23]	нет[39]	-
Прогноз	благоприятный[23,24]	прогрессирующее заболевание, засвистит от ответа на прием УДХК [41]	через 5 лет после постановки диагноза выживаемость составляет от 7 % до 20 % [40]

Примечания: IgG₄-СХ — IgG₄-склерозирующий холангит; РСХ — первичный склерозирующий холангит; ХК — холангиокарцинома; ГКС — глюкокортикостероиды; УДХК — урсодезоксихолевая кислота

Table 2. Comparative characterization of IgG₄-sclerosing cholangitis, primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma

Parameter	IgG ₄ -SC	PSC	CC
Prevalence	2/100.000[9]	1-16/100.000[39]	5,9/100.000[40]
Age (years)	50–60[24]	25–45[41]	50–70[42]
Gender (m:f)	4–8:1[23]	2:1[43]	1.5:1[44]
Clinical features	jaundice, significant weight loss, epigastric pain [24]	up to 50 % asymptomatic, jaundice, pruritus [45]	asymptomatic in early stages, especially in intrahepatic CC; painless jaundice in 90 % of patients with extrahepatic CC [46]
Other organ involvement	type 1 AIP (up to 90 %), generalized lymphadenopathy, sialoadenitis, retroperitoneal fibrosis [24]	50–80 % IBD [45] (85–90 % — UC; 10–15 % -CD)	metastases
Elevated serum IgG ₄ level	74–90 % [26]	9–22 % [27]	8–22 % [22,28]
CA-19-9	51 % 153–292 U/ml [29]	12 % 47–97 U/ml [29]	93 % 329–384 U/ml [29]
pANCA	7 % [29]	61 % [29]	-
Histology	lymphoplasmacellular infiltrate (>10 IgG ₄ + plasma cell, IgG ₄ /IgG>0,40), storiform fibrosis, obliterative phlebitis [47]	periportal sclerosis, onion-skin fibrosis [47]	dysplasia, biliary neoplasia, atypical cells [47]
Immunohistochemistry: IgG ₄ + plasma cell	50–90 % [24]	5–25 % [27]	25 % (n=4) [48]
Immunohistochemistry: IgG ₄ +:IgG+ plasma cell ratio	>0.40 [24]	-	-
Response to GS	rapid, distinct in the early stages [3,23]	no [39]	-
Prognosis	favorable [23,24]	progressive disease, depends on the response to UDCA [41]	at 5 years after diagnosis, survival rates range from 7 % to 20 % [40]

Note: IgG₄-SC — IgG₄-sclerosing cholangitis; PSC — primary sclerosing cholangitis; CC — cholangiocarcinoma; GS — glucocorticoids; UDCA — ursodeoxycholic acid

Для 2а типа характерно сужение внутрипеченочных желчных протоков с наличием престенотического расширения. При 2в типе помимо сужения внутрипеченочных протоков, также отмечается уменьшение количества визуализируемых боковых протоков, но без престенотического расширения. При данным типе дифференциальный диагноз проводится с ПСХ. **Третий тип** IgG₄-CX (10 %) характеризуется сужением дистальной части холедоха и области конfluence. В то время как **четвертый тип** (10 %) характеризуется сужением протоков только в области ворот печени. Третий и четвертый типы IgG₄-CX имитируют изменения, характерные для ХК, поэтому морфологическая верификация крайне важна с целью исключения опухоли. Если изменения при холангиограмме не соответствуют ни одному из перечисленных типов, данный случай следует классифицировать как неопределенный тип. Сравнительная характеристика IgG₄-склерозирующего холангита, первичного склерозирующего холангита и холангиокарциномы представлена в таблице 2.

Инструментальные методы исследования

При визуализации желчных протоков для IgG₄-CX характерно выявление сегментарных или протяженных стриктур желчных протоков с престенотическим

расширением и утолщением их стенок [49]. В то время как для ПСХ характерны короткие, «четкообразные» стриктуры с дивертикулоподобными выпячиваниями протоков [36]. Согласно другому исследованию, характерными признаками IgG₄ склерозирующего холангита при внутрипротоковом УЗИ являлись циркулярное симметричное утолщение стенки желчного протока с ровным внешним и внутренним краями, а также утолщение стенки >0,8 мм вне зоны стеноза [50]. Данное пороговое значение толщины стенки имело высокую чувствительность (95–100 %) и специфичность (91 %) для отличия от ХК [50]. Сравнительная характеристика изменений при внутрипротоковом УЗИ представлена в таблице 3. По данным исследований к КТ-признакам IgG₄-CX относят: циркулярное утолщение стенки протока с ровными внешним и внутренним контуром, равномерное накопление контраста в артериальную фазу, поражение внутрипанкреатической части желчного протока, прерывистость поражений, сочетание с изменениями со стороны поджелудочной железы, визуализируемый просвет, воронкообразное сужение проксимальной части общего желчного протока, прерывистость поражений, расширение желчных протоков проксимальнее стриктуры до 9 мм [51]. В сравнительном исследовании Yata М. и соавторов (2016) было выявлено, что комбинация вышеупомянутых КТ-признаков имела 80 % чувствительность и специфичность для дифференциальной диагностики

с ХК [51]. Кроме того, наличие двойного контура на КТ было высокоспецифичным для холангиокарциномы (90 %) в отличие от однослойного накопления контраста, характерное для IgG₄-СХ [51]. Tokala A. и соавторы (2014) предложили использовать толщину стенки общего желчного протока >2,5 мм по данным МРТ как

диагностический критерий для отличия от ПСХ [49]. В 71,4-100 % случаев утолщенные стенки желчных протоков равномерно накапливали контрастное вещество [49, 52, 53], а в портальную венозную или отсроченную фазы были изо- или гиперинтенсивны по сравнению с паренхимой печени [49, 52, 53].

Таблица 3. Сравнительная характеристика изменений при внутрипротоковом УЗИ у пациентов с IgG₄-склерозирующим холангитом, первичным склерозирующим холангитом и холангиокарциномой

Признак	Naitoh I., et al., 2009[50]			Kubota K., et al., 2011[6]			Naitoh I., et al., 2015[54]	
	IgG ₄ -СХ		ХК (n=11)	IgG ₄ -СХ (n=6)	ХК (n=12)	ПСХ (n=10)	IgG ₄ -СХ (n=35)	ПСХ (n=15)
	внутрипеченочные желчные протоки (n=16)	внепеченочные желчные протоки (n=9)						
Утолщение стенки (мм) M±SD Me(IQR)	2,3±0,4	2,6±0,3	3,3±1,2	3,7±0,9	2,8±0,6	2,6±0,9	2.5 (2.2–2.9)	2.4 (1.8–3.0)
Утолщение стенки (n): симметричное: асимметричное	11:4 ¹	6:3 ²	1:9	6:0 [*]	1:11 [*]	2:8 [*]	27:6 [*]	1:14 [*]
Наружный край (n): ровный: неровный	15:0	9:0 ²	2:9	-	-	-	33:0 [*]	2:13 [*]
Внутренняя стенка (n): - ровная:неровная - папиллярного вида - дивертикулоподобное выпячивание	15:0 0 -	9:0 ² 0 -	0:9 2 -	6:0 [*] - -	1:11 [*] - -	1:9 [*] - -	33:0 [*] - 0 [*]	0:15 [*] - 10 [*]
Эхогенность (n): однородная: неоднородная	15:0 ¹	9:0 ²	1:10	-	-	-	33:0 [*]	7:8 [*]
Внешняя компрессия	1	0	0	-	-	-	2	0
Трехслойная структура (n): - сохранение: исчезновение	-	-	-	-	-	-	33:0 [*]	0:15 [*]

Примечания: IgG₄-СХ — IgG₄-склерозирующий холангит; ПСХ — первичный склерозирующий холангит; ХК — холангиокарцинома
¹p <0.01 IgG₄-СХ с поражением внутрипеченочных желчных протоков vs ХК
²p <0.01 IgG₄-СХ с поражением внепеченочных желчных протоков vs ХК
^{*}p <0.05

Table 3. Comparative characterization of intraductal ultrasound findings in patients with IgG₄-sclerosing cholangitis, primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma

Parameter	Naitoh I., et al., 2009[50]			Kubota K., et al., 2011[6]			Naitoh I., et al., 2015[54]	
	IgG ₄ -SC		CC (n=11)	IgG ₄ -SC (n=6)	CC (n=12)	PSC (n=10)	IgG ₄ -SC (n=35)	PSC (n=15)
	intrahepatic biliary ducts (n=16)	extrahepatic biliary ducts (n=9)						
Wall thickness (mm) M±SD Me(IQR)	2,3±0,4	2,6±0,3	3,3±1,2	3,7±0,9	2,8±0,6	2,6±0,9	2.5 (2.2–2.9)	2.4 (1.8–3.0)
Wall thickness (n): symmetric:asymmetric	11:4 ¹	6:3 ²	1:9	6:0 [*]	1:11 [*]	2:8 [*]	27:6 [*]	1:14 [*]
Outer margin (n): clear: unclear	15:0	9:0 ²	2:9	-	-	-	33:0 [*]	2:13 [*]
Inner margin (n): - smooth:irregular - papillary - diverticulum-like outpouching	15:0 0 -	9:0 ² 0 -	0:9 2 -	6:0 [*] - -	1:11 [*] - -	1:9 [*] - -	33:0 [*] - 0 [*]	0:15 [*] - 10 [*]
Internal echo (n): homogeneous:heterogeneous	15:0 ¹	9:0 ²	1:10	-	-	-	33:0 [*]	7:8 [*]
Extrinsic compression	1	0	0	-	-	-	2	0
Three layers structure (n): - preservation:disappearance	-	-	-	-	-	-	33:0 [*]	0:15 [*]

Note: IgG₄-SC — IgG₄-sclerosing cholangitis; PSC — primary sclerosing cholangitis; CC — cholangiocarcinoma.
¹p <0.01 IgG₄-SC with intrahepatic biliary duct involvement vs CC
²p <0.01 IgG₄-SC with extrahepatic biliary duct involvement vs CC
^{*}p <0.05

Морфологические характеристики

Характерными морфологическими изменениями при IgG₄-СХ являются лимфоплазмоцитарная инфильтрация, муаровый фиброз, облитерирующий флебит, иногда — эозинофильная инфильтрация [3]. Для морфологического подтверждения IgG₄-СХ требуется наличие не менее 10 IgG₄-позитивных плазматических клеток в поле зрения при большом увеличении (x400) в материале, который получен при пункционной биопсии или >50 клеток в операционных образцах, в том числе при краевой биопсии, а также соотношения IgG₄/IgG-позитивных клеток не менее 40 % [20, 55]. Однако IgG₄-позитивные плазматические клетки также могут встречаться при ПСХ и холангиокарциноме [9, 28]. Характерные морфологические изменения IgG₄-СХ, чаще всего отсутствовали, поскольку основные изменения наблюдаются в подслизистом слое и глубже [9]. Более того, использование стента может вызвать неспецифические изменения, такие как атипичную эпителиальную инфильтрацию, изъязвление эпителия и воспалительную инфильтрацию, что может быть неправильно интерпретировано как проявления ПСХ и ХК [56, 57]. При проведении пункционной биопсии печени только у 57 % пациентов с поражением внутрипеченочных желчных протоков было обнаружено >10 IgG₄ плазматических клеток, и только в 8 % случаях — при вовлечении только внепеченочных желчных протоков [58]. Чувствительность и специфичность внутрипротоковой биопсии составила 52 % и 96 %, соответственно [59]. Биопсия ампулы большого дуоденального сосочка используется у пациентов с IgG₄-СХ и сопутствующим АИП 1 типа, но данная процедура была сопряжена с высоким риском осложнений, таких как панкреатит, рецидивирующий восходящий холангит и папиллит [59].

Лечение

ГКС используются в качестве терапии первой линии для индукции ремиссии IgG₄-СХ. Рекомендованная дозировка ГКС составляет 0,5–0,8 мг/кг/день внутрь (стандартная стартовая доза преднизолона 30–40 мг/кг/сут) в течение 4 недель с последующим снижением по 5 мг 1 раз в 1–2 недели [3, 45]. 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 [60]. Учитывая высокую частоту рецидивов после отмены ГКС (>50 %) [24], в исследованиях рекомендуется использовать поддерживающую терапию малыми дозами ГКС 2,5–7,5 мг/сут, длительность которой может быть от одного года до трех лет [61]. По результатам ретроспективного анализа, поддерживающая терапия преднизолоном в низких дозах более трех лет улучшала выживаемость пациентов с IgG₄-СХ [62]. В случае недостаточного ответа на ГКС или при возникновении рецидива заболевания рекомендуется использовать иммуносупрессивные препараты в качестве второй линии терапии для

поддержания ремиссии [3]. К этой группе препаратов относятся тиопурины (азатиоприн, 6-меркаптопурин), микофенолата мофетил, метотрексат и ингибиторы кальциневрина (такролимус, циклоспорин А) [63–65]. Ретроспективный анализ, сравнивающий циклофосфамид и микофенолат, не продемонстрировал превосходства одного препарата над другим с точки зрения индукции ремиссии [66]. Ритуксимаб использовали для индукции и поддержания ремиссии при наличии противопоказаний к приему ГКС и стероидсберегающих препаратов, а также при неэффективности указанных лекарственных средств [67, 68]. Согласно результатам мета-анализа, полный ответ через 6 месяцев наблюдался у 88,9 % (95 % ДИ 80,5–93,9), частота рецидивов составила 21 % (95 % ДИ 10,5–40,3), медиана времени до рецидива составила 10 месяцев [67]. Более высокая частота рецидива 35,9 % (95 % ДИ 17,3–60,1) была зарегистрирована у пациентов с полиорганным поражением (помимо поджелудочной железы и/или желчных протоков) [67]. Нежелательные явления развились у 25 % пациентов: инфузионные реакции у 8 пациентов, инфекционные осложнения — 9, гипогаммаглобулинемия -1, рак мочевого пузыря — 1 [67]. Частота рецидивов после индукции ритуксимабом по-прежнему значительная, препарат следует применять с осторожностью при IgG₄-СХ, учитывая потенциально повышенный риск инфекционных осложнений, таких как бактериальный холангит, холецистит и абсцессы печени [12].

Существуют разные подходы к вопросу о проведении стентирования желчных протоков у пациентов с IgG₄-СХ. Miyazawa М. и соавторы (2020) в своем исследовании указывают на повышение рисков развития холелитиаза у пациентов, которым выполнено стентирование перед приемом ГКС [69]. Из 69 пациентов с IgG₄-СХ, 41 получали только ГКС без стентирования и достигли клинического улучшения, включая 10 пациентов с обструктивной желтухой [69]. Еще 28 пациентам (40,6 %) выполнено стентирование желчных протоков перед началом приема ГКС [69]. Из этой группы, после успешной терапии ГКС, стент был удален у 13 пациентов (46,4 %), а у 10 пациентов (35,7 %) произошло спонтанное смещение стента [69]. В течение наблюдаемого периода у трех пациентов (4,3 %), которым проводилось стентирование, образовались камни в желчных путях, чего не наблюдалось ни у одного из пациентов, которые получали только ГКС ($p = 0,032$) [69]. В другом исследовании выявили, что частота развития острого холангита, связанного со стентированием, была значительно ниже у пациентов, получавших стероиды, чем у тех, кто их не принимал (частота отсутствия острого холангита через 1 месяц: 100 % против 90 %; лог-ранговый тест $p = 0,0278$) [70].

Исходы и прогноз

Учитывая высокую эффективность глюкокортикостероидов, прогноз у пациентов с IgG₄-СХ благоприятный. У 10–25 % пациентов с IgG₄-СХ может наблюдаться спонтанная ремиссия [71]. Отдаленный прогноз малоизучен, развитие билиарного цирроза

печени зарегистрировано в 4,5% -7,5% случаях [72], описаны единичные случаи развития портальной гипертензии [73] и 1 случай развития печеночной недостаточности, что потребовало выполнение трансплантации печени [74]. Kensuke Kubota и соавторы (2023) провели ретроспективный анализ данных 924 пациентов с IgG₄-СХ [62]. Согласно результатам исследования, развитие ЗНО было зарегистрировано у 15% (139/924) пациентов: до развития IgG₄-СХ — 48 случаев, одновременно с выявлением IgG₄-СХ или в течение 3-х месяцев — 18 случаев, после диагностирования IgG₄-СХ — 83 случая [62]. У пациентов, у которых ЗНО было диагностировано раньше, чем IgG₄-СХ, локализация его чаще обнаруживались в толстой кишке (27%; 13 из 48) и мочевыводящей системе (25%; 12 из 48) [62]. В случаях синхронного выявления ЗНО вместе с IgG₄-СХ, наиболее часто диагностировали рак верхних отделов желудочно-кишечного тракта (33%; 6 из 18) [62]. При обнаружении рака после установки диагноза IgG₄-СХ чаще встречались ЗНО мочевыводящей системы (36%; 30 из 83), желудка и двенадцатиперстной кишки (34%; 28 из 83) и толстой кишки (28%; 28 из 83) [62]. Также было зарегистрировано 8 случаев рака желчных протоков и 9 случаев рака поджелудочной железы, все из которых развились после IgG₄-СХ, за исключением одного пациента. В большинстве случаев рак поджелудочной железы был диагностирован в течение 10 лет после установки IgG₄-СХ, а рак желчных протоков — в течение 2-х лет [62]. Многофакторным анализом было также выявлено, что рецидив IgG₄-СХ является независимым фактором риска для развития ЗНО [62]. В свою очередь, рецидив был отмечен у 19,7% (182/924) пациентов [62]. В целом, стандартизованное отношение заболеваемости (SIR) для ЗНО после постановки диагноза IgG₄-СХ составило 12,68 (6,89–8,79) [62]. Показатели SIR для рака желчевыводящих путей и поджелудочной железы составили 27,35 (23,39–31,12) и 18,43 (16,44–02,97), соответственно [62]. Кумулятивная выживаемость была статистически значимо выше у пациентов, получавших поддерживающую стероидную терапию (p <0,001) [62]. В другом ретроспективном исследовании также пришли к выводу, что пациенты с IgG₄-СХ имеют высокий риск развития онкологических заболеваний, включая рак поджелудочной железы и желчных протоков [5]. SIR рака поджелудочной железы и желчных протоков составил 10,30 и 8,88 соответственно [5]. Риск развития ЗНО был высок в течение первого года и спустя 5 лет после постановки диагноза IgG₄-СХ, SIR составил 2,58 и 2,44, соответственно [5].

Заключение

IgG₄-СХ редкое и сложно диагностируемое заболевание, которое может быть ошибочно принято за другие поражения желчных протоков, такие как ПСХ и ХК. Диагностика требует комплексной оценки клинических, лабораторно-инструментальных данных и часто — гистологического подтверждения. Нередко диагноз устанавливается после оценки эффективности пробной ГКС-терапии, которая обычно дает быстрый

и положительный ответ. Прогноз у пациентов благоприятный, но требуется пожизненное наблюдение из-за высокой частоты рецидивирования и повышенного риска развития злокачественных новообразований.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Гусева А.К. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4244-6815>):

обзор литературных источников, написание текста

Охлобыстин А.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>):

редактирование текста, проверка критически важного интеллектуального содержания

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Guseva A.K. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4244-6815>):

literature review, text writing.

Okhlobystin A.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4617-2292>):

text editing, verification of key intellectual content

Список литературы / References:

1. Drazilova S., Veseliny E., Lenartova P.D., et al. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis: Rarely Diagnosed, but not a Rare Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 2021: 1959832. doi: 10.1155/2021/1959832.
2. Kamisawa T., Zen Y., Pillai S., et al. IgG4-related disease. *The Lancet* 2015; 385: 1460–1471. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60720-0.
3. Löhr J.M., Beuers U., Vujasinovic M., et al. European guideline on IgG4-related digestive disease — UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J*. 2020 Jul; 8(6): 637–666. doi: 10.1177/2050640620934911.
4. Roos E., Hubers L.M., Coelen R.J. S., et al. IgG4-Associated Cholangitis in Patients Resected for Presumed Perihilar Cholangiocarcinoma: A 30-Year Tertiary Care Experience. *American Journal of Gastroenterology* 2018; 113: 765–772. doi: 10.1038/s41395-018-0036-5.
5. Kurita Y., Fujita Y., Sekino Y., et al. IgG4-related sclerosing cholangitis may be a risk factor for cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2021; 28: 524–532. doi: 10.1002/jhbp.957.
6. Kubota K., Kato S., Uchiyama T., et al. Discrimination between sclerosing cholangitis-associated autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis, cancer using intraductal ultrasonography. *Digestive Endoscopy*. 2011; 23: 10–16. doi: 10.1111/j.1443-1661.2010.01039.x.
7. Huggett M.T., Culver E.L., Kumar M., 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. doi: 10.1038/ajg.2014.223.
8. Khosroshahi A., Wallace Z.S., Crowe J.L., et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis and Rheumatology* 2015; 67: 1688–1699. doi: 10.1002/art.39132.
9. Kamisawa T., Nakazawa T., Tazuma S., et al. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2019; 26: 9–42. doi: 10.1002/jhbp.596.
10. Xiao J., Xu P., Li B., et al. Analysis of clinical characteristics and treatment of immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Medicine (United States)* 2018; 97. doi: 10.1097/MD.0000000000009767.

11. Tanaka A., Tazuma S., Okazaki K., et al. Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2017; 15: 920–926.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.038.
12. Kersten R., Trampert D.C., Herta T., et al. IgG4-related cholangitis — a mimicker of fibrosing and malignant cholangiopathies. *J Hepatol.* 2023;79(6):1502–1523. doi: 10.1016/j.jhep.2023.08.005.
13. Terao C., Ota M., Iwasaki T., et al. IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide association study. *Lancet Rheumatol* 2019; 1: e14–22. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30006-2.
14. Perugino C.A., AlSalem S.B., Mattoo H., et al. Identification of galectin-3 as an autoantigen in patients with IgG4 -related disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2019; 143: 736–745.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2018.05.011.
15. Shiokawa M., Kodama Y., Sekiguchi K., et al. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. *Sci Transl Med.* 2018; 10(453): eaaq0997. doi: 10.1126/scitranslmed.aaq0997.
16. Du H., Shi L., Chen P., et al. Prohibitin is involved in patients with IgG4 related disease. *PLoS One.* 2015; 10(5): e0125331. doi: 10.1371/journal.pone.0125331.
17. Hubers L.M., Vos H., Schuurman A.R., et al. Annexin A11 is targeted by IgG4 and IgG1 autoantibodies in IgG4-related disease. *Gut.* 2018; 67: 728–735. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314548.
18. Liu Q., Li B., Li Y., et al. Altered faecal microbiome and metabolome in IgG4-related sclerosing cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 2022; 71: 899–909. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323565
19. Hubers L.M., Schuurman A.R., Buijs J., et al. Blue-collar work is a risk factor for developing IgG4-related disease of the biliary tract and pancreas. *JHEP Reports.* 2021; 3(6): 100385 doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100385.
20. Wallace Z.S., Naden R.P., Chari S., et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79: 77–87. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216561.
21. Moon S.H., Kim M.H., Lee J.K., et al. Development of a scoring system for differentiating IgG4-related sclerosing cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol.* 2017; 52: 483–493. doi.org/10.1007/s00535-016-1246-5.
22. Ohara H., Nakazawa T., Kawa S., et al. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: A Japanese cohort. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).* 2013; 28: 1247–1251. doi: 10.1111/jgh.12248.
23. Madhusudhan K.S., Das P., Gunjan D., Srivastava D.N., Garg P.K. IgG4-Related sclerosing cholangitis: A clinical and imaging review. *American Journal of Roentgenology.* 2019; 213: 1221–1231. doi: 10.2214/AJR.19.21519.
24. Löhr J.M., Vujasinovic M., Rosendahl J., et al. IgG4-related diseases of the digestive tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022; 9(3): 185–197. doi: 10.1038/s41575-021-00529-y.
25. Culver E.L., Sadler R., Simpson D., et al. Elevated serum IgG4 levels in diagnosis, treatment response, organ involvement, and relapse in a prospective IgG4-related disease UK cohort. *American Journal of Gastroenterology.* 2016; 111: 733–743. doi: 10.1038/ajg.2016.40.
26. Boonstra K., Culver E.L., de Buy Wenniger L.M., et al. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2014; 59: 1954–1963. doi: 10.1002/hep.26977.
27. Manganis C.D., Chapman R.W., Culver EL. Review of primary sclerosing cholangitis with increased IgG4 levels. *World J Gastroenterol.* 2020; 26: 3126–3144. doi: 10.3748/wjg.v26.i23.3126.
28. Nasser R., Gilshtein H., Mansour S., et al. Isolated Type Immunoglobulin G4 Sclerosing Cholangitis: The Misdiagnosed Cholangiocarcinoma. *J Clin Med Res.* 2021; 13: 75–81. doi: 10.14740/jocmr4428.
29. Tan L., Guan X., Zeng T., et al. The significance of serum IgG4 and CA19-9, autoantibodies in diagnosis and differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol.* 2018; 53: 206–211. doi: 10.1080/00365521.2017.1416159.
30. Navaneethan U., Gutierrez N.G., Jegadeesan R., et al. IgG4 levels in bile for distinguishing IgG4-associated cholangiopathy from other biliary disorders: A single blinded pilot study. *Clin Endosc.* 2014; 47: 555–559. doi: 10.5946/ce.2014.47.6.555.
31. Vujasinovic M., Maier P., Maetzel H., et al. Immunoglobulin G subtypes-1 and 2 differentiate immunoglobulin G4-associated sclerosing cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *United European Gastroenterol J.* 2020; 8: 584–593. doi: 10.1177/2050640620916027.
32. Wang W., Li Y., Feng H. The Significance of Serum IgG4/IgG and IgG4/IgG1 Ratio in the Diagnosis Value of IgG4-Related Diseases. *Discov Med.* 2023; 35(177): 476–482. doi: 10.24976/Discov. Med.202335177.48
33. Hirano K., Kawabe T., Yamamoto N., et al. Serum IgG4 concentrations in pancreatic and biliary diseases. *Clinica Chimica Acta.* 2006; 367: 181–184. doi: 10.1016/j.cca.2005.11.031.
34. Nakazawa T., Naitoh I., Hayashi K., et al. Diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis based on cholangiographic classification. *J Gastroenterol.* 2012; 47: 79–87. doi: 10.1007/s00535-011-0465-z.
35. Oseini A.M., Chaiteerakij R., Shire A.M., et al. Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011; 54: 940–948. doi: 10.1002/hep.24487.
36. Nakazawa T., Ohara H., Sano H., et al. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc.* 2004; 60(6): 937–944. doi: 10.1016/s0016-5107(04)02229-1
37. Hirano K., Tada M., Isayama H., et al. Endoscopic evaluation of factors contributing to intrapancreatic biliary stricture in autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc.* 2010; 71: 85–90. doi: 10.1016/j.gie.2009.08.008.
38. Nakazawa T., Ikeda Y., Kawaguchi Y., et al. Isolated intrapancreatic IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 1334–1343. doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1334.
39. Gochanour E., Jayasekera C., Kowdley K. Primary Sclerosing Cholangitis: Epidemiology, Genetics, Diagnosis, and Current Management. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2020; 15: 125–128. doi: 10.1002/cld.902.
40. Banales J.M., Marin J.J. G., Lamarca A., et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020; 17: 557–588. doi: 10.1038/s41575-020-0310-z.
41. Bowlus C.L., Arrivé L., Bergquist A., et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2023; 77: 659–702. doi: 10.1002/hep.32771.
42. Tasch J.J., Dube N. An unusual presentation of advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: When biopsy results fail. *American Journal of Case Reports.* 2018; 19: 35–40. doi: 10.12659/AJCR.906165.

43. Invernizzi F., Cilla M., Trapani S., et al. Gender and Autoimmune Liver Diseases: Relevant Aspects in Clinical Practice. *J Pers. Med.* 2022; 12(6): 925. doi: 10.3390/jpm12060925.
44. Van Dyke A.L., Shiels M.S., Jones G.S., et al. Biliary tract cancer incidence and trends in the United States by demographic group, 1999–2013. *Cancer.* 2019; 125: 1489–1498. doi: 10.1002/cncr.31942.
45. Chazouilleres O., Beuers U., Bergquist A., et al. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2022; 77: 761–806. doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.011.
46. Brindley P.J., Bachini M., Ilyas S.I., et al. Cholangiocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021; 7(1): 65. doi: 10.1038/s41572-021-00300-2.
47. Lee H.E., Zhang L. Immunoglobulin G4-related hepatobiliary disease. *Semin Diagn Pathol.* 2019; 36: 423–433. doi: 10.1053/j.semdp.2019.07.007.
48. Kimura Y., Harada K., Nakanuma Y. Pathologic significance of immunoglobulin G4-positive plasma cells in extrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol.* 2012; 43: 2149–2156. doi: 10.1016/j.humpath.2012.03.001.
49. Tokala A., Khalili K., Menezes R., et al. Comparative MRI analysis of morphologic patterns of bile duct disease in IgG4-related systemic disease versus primary sclerosing cholangitis. *American Journal of Roentgenology.* 2014; 202: 536–543. doi: 10.2214/AJR.12.10360.
50. Naitoh I., Nakazawa T., Ohara H., et al. Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol.* 2009; 44: 1147–1155. doi: 10.1007/s00535-009-0108-9.
51. Yata M., Suzuki K., Furuhashi N., et al. Comparison of the multidetector-row computed tomography findings of IgG4-related sclerosing cholangitis and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Radiol.* 2016; 71: 203–210. doi: 10.1016/j.crad.2015.10.024.
52. Kim J.H., Byun J.H., Kim S.Y., et al. Sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis versus primary sclerosing cholangitis: Comparison on endoscopic retrograde cholangiography, MR cholangiography, CT, and MRI. *Acta Radiol.* 2013; 54: 601–607. doi: 10.1177/0284185113481018.
53. de Vries E., Tielbeke F., Hubers L., et al. IgG4/IgG RNA ratio does not accurately discriminate IgG4-related disease from pancreatobiliary cancer. *JHEP Reports.* 2020; 2(4): 100116. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100116.
54. Naitoh I., Nakazawa T., Hayashi K., et al. Comparison of intraductal ultrasonography findings between primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).* 2015; 30: 1104–1109. doi: 10.1111/jgh.12894.
55. Deshpande V., Zen Y., Chan J.K. C., et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Modern Pathology.* 2012; 25: 1181–1192. doi: 10.1038/modpathol.2012.72.
56. Cortazar F.B., Stone J.H. IgG4-related disease and the kidney. *Nat Rev Nephrol.* 2015; 11: 599–609. doi: 10.1038/nrneph.2015.95.
57. Detlefsen S., Klöppel G. IgG4-related disease: with emphasis on the biopsy diagnosis of autoimmune pancreatitis and sclerosing cholangitis. *Virchows Archiv.* 2018; 472: 545–556. doi: 10.1007/s00428-017-2275-z.
58. Naitoh I., Zen Y., Nakazawa T., et al. Small bile duct involvement in IgG4-related sclerosing cholangitis: Liver biopsy and cholangiography correlation. *J Gastroenterol.* 2011; 46: 269–276. doi: 10.1007/s00535-010-0319-0.
59. Kawakami H., Zen Y., Kuwatani M., et al. IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune pancreatitis: Histological assessment of biopsies from Vater's ampulla and the bile duct. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia).* 2010; 25: 1648–1655. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06346.x.
60. Wu Q., Chang J., Chen H., et al. Efficacy between high and medium doses of glucocorticoid therapy in remission induction of IgG4-related diseases: a preliminary randomized controlled trial. *Int J Rheum Dis.* 2017; 20: 639–646. doi: 10.1111/1756-185X.13088.
61. Inoue D., Yoshida K., Yoneda N., et al. IgG4-related disease: Dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (United States).* 2015; 94(15): e680. doi: 10.1097/MD.0000000000000680.
62. Kubota K., Kamisawa T., Nakazawa T., et al. Reducing relapse through maintenance steroid treatment can decrease the cancer risk in patients with IgG4-sclerosing cholangitis: Based on a Japanese nationwide study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)* 2023; 38: 556–564. doi: 10.1111/jgh.16066.
63. Fernández-Codina A., Orozco-Gálvez O., Martínez-Valle F. Therapeutic Options in IgG4-Related Disease. *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2020; 6: 191–204. doi: 10.1007/s40674-020-00147-w.
64. Yunyun F., Yu C., Panpan Z., et al. Efficacy of Cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 6195. doi: 10.1038/s41598-017-06520-5.
65. Yunyun F., Yu P., Panpan Z., et al. Efficacy and safety of low dose Mycophenolate mofetil treatment for immunoglobulin G4-related disease: A randomized clinical trial. *Rheumatology (United Kingdom).* 2019; 58: 52–60. doi: 10.1093/rheumatology/key227.
66. Luo X., Peng Y., Zhang P., et al. Comparison of the Effects of Cyclophosphamide and Mycophenolate Mofetil Treatment Against Immunoglobulin G4-Related Disease: A Retrospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7: 253. doi: 10.3389/fmed.2020.00253.
67. Lanzillotta M., Della-Torre E., Wallace Z.S., et al. Efficacy and safety of rituximab for IgG4-related pancreato-biliary disease: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol.* 2021; 21: 1395–13401. doi: 10.1016/j.pan.2021.06.009.
68. Patel U., Saxena A., Patel D., et al. Therapeutic Uses of Rituximab and Clinical Features in Immunoglobulin G4-Related Disease: A Systematic Review. *Cureus.* 2023;15(9):e45044. doi: 10.7759/cureus.45044.
69. Miyazawa M., Takatori H., Kawaguchi K., et al. Management of biliary stricture in patients with IgG4-related sclerosing cholangitis. *PLoS One.* 2020;15(4), e0232089 15. doi: 0.1371/journal.pone.0232089.
70. Kuraishi Y., Muraki T., Ashihara N., et al. Validity and safety of endoscopic biliary stenting for biliary stricture associated with IgG4-related pancreatobiliary disease during steroid therapy. *Endosc Int Open.* 2019;07:E1410–418. doi: 10.1055/a-0966-8494.
71. Brito-Zerón P., Kostov B., Bosch X., et al. Therapeutic approach to IgG4-related disease. *Medicine (United States).* 2016;95(26),e4002. doi: 10.1097/MD.0000000000004002.
72. Ali A.H., Bi Y., Machicado J.D., et al. The long-term outcomes of patients with immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: the Mayo Clinic experience. *J Gastroenterol.* 2020;55:1087–1097. doi: 10.1007/s00535-020-01714-7.
73. Zen Y., Nakanuma Y., Portmann B. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: Pathologic features and histologic mimics. *Semin Diagn Pathol.* 2012;29:205–211. doi: 10.1053/j.semdp.2012.07.005
74. Stathopoulos G., Nourmand A.D., Blackstone M., et al. Rapidly progressive sclerosing cholangitis following surgical treatment of pancreatic pseudotumor. *J Clin Gastroenterol.* 1995;21(2):143-148. doi: 10.1097/00004836-199509000-00016.