

IgG4-ассоциированный панкреатит – трудности диагностики и лечения

Е. В. Серова, Е. В. Чупраков, М. А. Черепнин, С. И. Бердников, Ю. Б. Говорина

Резюме. На сегодняшний день IgG4-ассоциированный панкреатит – аутоиммунный панкреатит 1-го типа является достаточно редко встречающимся заболеванием поджелудочной железы, которое вызывает большие трудности в выборе лечебно-диагностической тактики как у хирургов, так и гастроэнтерологов. Заболевание является недостаточно изученным и редко обсуждаемым в рутинной клинической практике. Хотя, возможно, на самом деле число таких пациентов значительно больше. Превалирующим этиологическим вариантом развития аутоиммунного панкреатита остается теория активации лимфоцитов под действием IgG4, который в норме является одним из самых малочисленных иммуноглобулинов класса G, проявляющим как провоспалительную, так и противовоспалительную активность. Воспалительный процесс, вызванный активированными IgG4-положительными лейкоцитами, характеризуется развитием диффузного или локального процесса, обусловленного выраженной инфильтрацией лимфоцитами и плазмócитами, с последующей активацией их в фибробласты и формированием очагового фиброза. В представленном клиническом случае мы постарались описать все сложности, с которыми столкнулись пациент, его родные и близкие, его лечащие врачи. Заболевание развивалось годами и привело к травмирующей операции, постановка диагноза потребовала многих лет диагностического поиска, лечение позволило сохранить жизнь и улучшить ее качество, но из-за несвоевременности оказалось недостаточным, чтобы полностью реабилитировать пациента.

Первые описания клинических случаев аутоиммунного панкреатита появились еще в 1892 г. в работах Mikulicz и соавторов [1]. Таким образом это заболевание получило название «болезнь Микулича». За вековую историю название заболевания трансформировалось в лимфоплазмóцитарный склерозирующий панкреатит (LPSP) – Kawaguchi и соавторы [2]. В течение последних 50 лет, с развитием иммунологии и лабораторной диагностики, IgG4-ассо-циированные заболевания обособились как класс и получили свое современное название.

Поражение поджелудочной железы также носит название аутоиммунного панкреатита (АИП) 1-го типа, так как исторически именно изучение опухолевидного фиброза поджелудочной железы дало начало исследованиям IgG4-ассоциированных заболеваний других органов. На сегодняшний день известно о возможном поражении практически любого органа заболеваниями данной этиологии [3, 4].

Согласно данным разных авторов, заболеваемость аутоиммунным панкреатитом составляет от 4,8-5,8% (0,71 случая на 100 тысяч населения) [5] до 5-7% и 3-11% [6, 7], при этом мужчины болеют в 1,5-2 раза чаще женщин с преобладающей возрастной группой старше 40-45 лет. В структуре хронических панкреатитов всех этиологий АИП 1-го и 2-го типа составляет до 5%. Примерно у 5% пациентов с подозрением на рак поджелудочной железы в итоге диагностируют АИП 1-го и 2-го типа [8].

Этиология этого заболевания до сих пор не ясна. Превалирующим этиологическим вариантом развития АИП остается теория активации лимфоцитов под действием IgG4 – одного из субклассов иммуноглобулинов класса G. IgG4 в норме является одним из самых малочисленных иммуноглобулинов класса G, его роль до конца не изучена, известно только, что он проявляет как провоспалительную, так и противовоспалительную активность. Воспалительный процесс, вызванный активированными IgG4-положительными лейкоцитами, характеризуется развитием диффузного или локального процесса, обусловленного выраженной инфильтрацией лимфоцитами и плазмócитами, с последующей активацией их в фибробласты и формированием очагового фиброза [9].

Клиническая картина варьирует в широких пределах в зависимости от комбинации пораженных органов и выраженности симптомов. Большая часть известных случаев характеризуется хорошим ответом на терапию иммуносупрессантами.

На сегодняшний день имеются рекомендации:

- 2002 г. от Японского общества патологии поджелудочной железы «Japan Pancreas Society» – Первые клинические диагностические критерии АИП [10];
- 2006 г. – Вторые японские клинические диагностические критерии АИП (Okazaki и соавт.) [11];
- 2006 г. – Американские критерии АИП (HISORT, клиника Mayo), Chari и соавт. [12];
- 2006 г. – Корейские критерии АИП (Kim и соавт.) [13];
- 2008 г. – Азиатские критерии АИП (Otsuki и соавт.) [14];
- 2009 г. – Итальянские критерии АИП (Frulloni и соавт.) [15].

Перечисленные рекомендации послужили критериями постановки диагноза и выбора тактики лечения больного в описываемом клиническом случае.

Мировая практика показывает, что первым врачом, к которому обращается пациент с этим заболеванием за помощью, будет хирург, онколог или терапевт. Поэтому осведомленность об этой патологии именно специалистов общей практики является ключевой для постановки диагноза на ранних этапах.

Также диагноз IgG4-ассоциированной патологии остается не рутинным ввиду крайне редкого применения лабораторного маркера из-за высокой стоимости: речь идет об исследовании на уровень IgG4 крови, для первичной диагностики также подходит анализ на общий IgG, который дешевле, но менее специфичен.

В представленном клиническом случае мы постарались описать все сложности, с которыми столкнулись пациент, его родные и близкие, а также лечащие врачи. Заболевание развивалось годами и привело к травмирующей операции, постановка диагноза потребовала многих лет диагностического поиска, лечение позволило сохранить жизнь и улучшить ее качество, но из-за несвоевременности оказалось недостаточным, чтобы полностью реабилитировать пациента.

Пациент 43 лет был направлен хирургом после курса стационарного лечения к терапевту-гастроэнтерологу для амбулаторного обследования и лечения.

При обращении: жалобы на боли в эпигастриальной области после приема пищи с иррадиацией в спину и правое подреберье, клиника диспептического синдрома, периодически – субфебрильная температура тела, снижение его массы за последние 3 месяца на 10 кг, полифекалия, неоформленный стул, метеоризм. Профессиональные вредности исключены, пациент работает спортивным тренером, ведет здоровый образ жизни: опросник AUDIT не показал алкогольной зависимости, курение отрицает.

При осмотре: рост – 190 см, вес – 66,8 кг, ИМТ – 18,5 кг/м², тургор кожного покрова снижен, подкожно-жировая клетчатка практически отсутствует. Регионарные лимфатические узлы не увеличены. Болезненность при пальпации в эпигастрии и в проекции брюшного отдела аорты. Артериальное давление, число дыхательных движений и пульс в пределах физиологической нормы.

При расспросе выяснилось, что история заболевания уходит в далекий 1996 г., когда в связи с выраженными болями в животе пациент впервые был экстренно госпитализирован в хирургическое отделение одного из стационаров г. Красноярск, где ему был выставлен диагноз: острый идиопатический панкреатит, холангит неясной этиологии, стриктура нижней трети общего желчного протока. Из-за отсутствия эффекта от патогенетической и симптоматической консервативной терапии была выполнена хирургическая операция: лапаротомия, панкреатоеюностомия, холедоходуоденостомия. Со слов пациента, после операции оперировавший хирург сказал: «Твоя поджелудочная, как у старика 70 лет». На тот момент пациенту было всего 20 лет. После проведенного лечения отмечалась клиническая ремиссия – стойкий болевой синдром в эпигастрии отсутствовал. В последующем на диспансерном учете пациент не состоял, за медицинской помощью не обращался.

В конце августа 2019 г. боли в эпигастрии возникли вновь, столь сильные, что потребовали обращения в хирургическое отделение. Было выявлено повышение диастазы мочи до 1600 ЕД/л, амилазы крови – до 800 ЕД/л. Ультразвуковая картина брюшной полости: эхо-картина острого панкреатита, жидкость в сальниковой сумке. С подозрением на панкреонекроз пациента госпитализировали в хирургическое отделение. Проведена консервативная терапия – инфузионная, секретолитическая, спазмолитическая, симптоматическая. Эффект от лечения положительный – боли в животе уменьшились, но не были купированы до конца. На момент выписки показатели биохимического анализа крови нормализовались, но боли сохранялись. Пациенту рекомендована плановая консультация терапевта-гастроэнтеролога.

Через неделю после выписки пациент был вынужден вновь обратиться за медицинской помощью из-за сохраняющегося болевого синдрома, снижения массы тела и повышения температуры до 37,5-38,5 °С. Повторно госпитализирован в другое хирургическое отделение.

При ультрасонографии брюшной полости выявлено объемное образование в проекции головки и тела поджелудочной железы с признаками деструкции и абсцедирования. В анализах крови отмечалась эритропения, С-реактивный белок – 10 мг/л, гипопропротеинемия – до 58 г/л. Для уточнения диагноза выполнена магнитно-резонансная томография брюшной полости с холангиографией и забрюшинного пространства: объемное образование в панкреатодуоденальной зоне размерами 8,0 × 7,8 × 4,6 см (вероятно, соответствует инфильтрату) с признаками абсцедирования; признаки острого панкреатита, отечная форма, нарушения холединамики, признаки конкрементов в области шейки, в просвете холедоха; умеренная гепатоспленомегалия; единичные мелкие паренхиматозные кисты обеих почек.

Решался вопрос о необходимости оперативного вмешательства по поводу абсцесса поджелудочной железы. Дополнительно выполнена мультиспиральная компьютерная томография и эндосонография. По результатам эндосонографии: состояние после наложения холедоходуоденоанастомоза. Эхо-эндоскопическая картина наиболее вероятно соответствует воспалительному процессу головки поджелудочной железы с деструкцией (инфильтрат с абсцедированием?) (рис.). Эхо-признаки хронического панкреатита. Конкременты, сладж желчного пузыря. Диффузные изменения печени.



Рис. Эндосонограмма образования поджелудочной железы

Однако по результатам мультиспиральной компьютерной томографии признаков абсцесса поджелудочной железы обнаружено не было. Вопрос о дальнейшей тактике ведения пациента остался открытым.

После консультации гастроэнтеролога для уточнения генеза воспалительного процесса проведен прокальцитонин тест, оказавшийся отрицательным, что в совокупности с положительным тестом на С-реактивный белок указывает на неинфекционную природу заболевания. Из-за имевшегося ранее в анамнезе холангита предположена аутоиммунная природа заболевания. Пациенту рекомендовано пройти тест на антитела к митохондриям AMA-M2 – тест на склерозирующий холангит, ANA (отрицательный, менее 1/40), ANCA (отрицательный) и IgG4 – маркер аутоиммунного инфильтрата забрюшинного пространства и/или маркер аутоиммунного панкреатита 1-го типа, эластазу стула: 10 мкг/г – выраженная экзокринная недостаточность поджелудочной железы.

Тесты подтвердили предварительный диагноз – антитела были в 2 раза выше нормы. Согласно международным критериям диагностики АИП 1-го типа [16, 17] был выставлен диагноз «IgG4-ассоциированная болезнь поджелудочной железы». Пациенту назначена терапия метилпреднизолоном в дозе 40 мг/сут с последующим снижением по 4 мг до полной отмены [18].

Сопутствующая терапия была обусловлена хроническим болевым синдромом (амитриптилин в дозе 50 мг в сутки по рекомендации невролога) и тяжелой экзокринной недостаточностью поджелудочной железы (панкреатин – 50 000 ЕД липазы в каждый прием пищи, урсодезоксихолевая кислота – 500 мг в сутки).

На фоне проведенной терапии через 1 месяц удалось уменьшить объем образования по данным мультиспиральной компьютерной томографии в 2 раза, экзокринная функция поджелудочной железы не восстановилась, поэтому заместительная терапия сохранена на пожизненный режим приема, болевой синдром полностью купирован на фоне приема амитриптилина через 4 месяца. За примерно годовой период наблюдения после лечения отмечается клиническая и иммунологическая ремиссия.

Представленный клинический случай является примером редкой формы хронического панкреатита – диагностика, лечение и диспансерное наблюдение этой группы пациентов требуют мультидисциплинарного подхода.

Проведенная терапия, по международным данным [8], позволяет достичь ремиссии, длительность которой индивидуальна. Диспансерное наблюдение пациента продолжается.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Mikulicz J. über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen und Mundspeicheldrüsen. Stuttgart: Beitr z Chir Festschr f Theodor Billroth, 1892. Pp. 610-630.
2. Kawaguchi K., Koike M., Tsuruta K. et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas // Hum. Pathol. 1991; 22: 387-395.
3. Stone J. H., Khosroshahi A., Deshpande V. et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations // Arthr. Rheum. 2012; 64 (10): 3061-3067.
4. Okazaki K., Uchida K., Ikeura T., Takaoka M. Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepatobilio-pancreatic system // J. Gastroenterol. 2013; 48 (3): 303-314.
5. Chari S. T., Kloppel G., Zhang L., et al. The autoimmune pancreatitis International cooperative study group (APICS). Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: The Honolulu consensus document // Pancreas. 2010; 39: 549-554.
6. Kim K. P., Kim M. U., Song M. H., et al. Autoimmune chronic pancreatitis // Am J Gastroenterol. 2004; 99: 1605-1616.
7. Nishimori I., Tomakoshi A., Otsuki M. J. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002 // Gastroenterology. 2007; 42 (18): 6-8.

8. Бордин Д. С., Кучерявый Ю. А. Ключевые позиции панъевропейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита в фокусе гастроэнтеролога // РМЖ. 2017; 10 (25): 1682-4024. [Bordin D. S., Kucheryavyy Yu. A. Klyuchevyye pozitsii pan"yevropeyskikh klinicheskikh rekomendatsiy po diagnostike i lecheniyu khronicheskogo pankreatita v fokuse gastroenterologa [Key positions of pan-European clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis in the focus of a gastroenterologist] // RMJ. 2017; 10 (25): 1682-4024.]
9. Буеверов А. О., Кучерявый Ю. А. IgG4-ассоциированная болезнь: монография. М.: Форте Принт, 2014. 128 с.: ил. [Buyeverov A. O., Kucheryavyy Yu. A. IgG4-assotsirovannaya bolezni: monografiya. [IgG4-associated disease: monograph.] M.: Forte Print, 2014. 128 p.: il.]
10. Members of the Criteria Committee for Autoimmune Pancreatitis of the Japan Pancreas Society. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society // J. Jpn. Pancreas Soc. (Suizou). 2002; 17: 585-587.
11. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T. et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal // J. Gastroenterol. 2006; 41: 626-631.
12. Chari S. T., Smyrk T. C., Levy M. J. et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2006; 4: 1010-1016.
13. Kim K., Kim M., Kim J. et al. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited // World J. Gastroenterol. 2006; 12 (16): 2487-2496.
14. Otsuki M., Chung J. B., Okazaki K. et al. Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases provided by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and the Korean Society of Pancreatobiliary Diseases. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis // J. Gastroenterol. 2008; 43 (6): 403-408.
15. Frulloni L., Scattoni C., Falconi M. et al. Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients // Am. J. Gastroenterol. 2009; 104 (9): 2288-2294.
16. Shimosegawa T., Chari S. T., Frulloni L. et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology // Pancreas. 2011; 40 (3): 352-358.
17. Shimosegawa T. The working Group Members of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease by the Ministry of Labor, Health and Welfare of Japan. The Amendment of the Clinical Diagnostic Criteria in Japan (JPS2011) in Response to the Proposal of the International Consensus of Diagnostic Criteria (ICDC) for Autoimmune Pancreatitis // Pancreas. 2012; 41 (8): 1341-1342.
18. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С. Аутоиммунный панкреатит. Учебное пособие для врачей. М.: ФГУ «ФИРО» Минобрнауки РФ, 2011. 80 с. [Mayev I. V., Kucheryavyy Yu. A., Oganetsyan T. S. Autoimmunyy pankreatit. [Autoimmune pancreatitis.] Uchebnoye posobiye dlya vrachey. M.: FGU «FIRO» Minobrnauki RF, 2011. 80 p.]

М. А. Черепнин*

Е. В. Серова, ***, ¹, доктор медицинских наук**

С. И. Бердников****

Е. В. Чупраков#

Ю. Б. Говорина##

** ООО Клиника «Здоровая семья», Красноярск, Россия*

*** ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия*

**** КГБУЗ Красноярская МКБ № 4, Красноярск, Россия*

***** ФГБУ ФСНКЦ ФМБА России, Красноярск, Россия*

КГБУЗ ККБ, Красноярск, Россия

КГАУЗ Красноярская МБ № 5, Красноярск, Россия

¹ Контактная информация: ekaterina_s_07@mail.ru

DOI: 10.26295/OS.2021.11.17.007

IgG4-ассоциированный панкреатит – трудности диагностики и лечения/ М. А. Черепнин, Е. В. Серова, С. И. Бердников, Е. В. Чупраков, Ю. Б. Говорина

Для цитирования: Черепнин М. А., Серова Е. В., Бердников С. И., Чупраков Е. В., Говорина Ю. Б. IgG4-ассоциированный панкреатит – трудности диагностики и лечения // Лечащий Врач. 2021; 2 (24): 35-37.

Теги: поджелудочная железа, воспаление, иммуноглобулины класса G