



Аутоиммунный панкреатит I типа: проблемы диагностики и лечения

И.В. Козлова, д.м.н., проф., Е.Д. Усольцева

Адрес для переписки: Екатерина Дмитриевна Усольцева, usoltseva.katerina@mail.ru

Для цитирования: Козлова И.В., Усольцева Е.Д. Аутоиммунный панкреатит I типа: проблемы диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (30): 86–90.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-30-86-90

Аутоиммунный панкреатит I типа (IgG4-ассоциированный) – редкое воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ) неизвестной этиологии с доминированием аутоиммунных механизмов и возможностью ответа на терапию кортикостероидами. Морфологически аутоиммунный панкреатит I типа характеризуется воспалением, деструкцией протоков и прогрессирующим фиброзом паренхимы ПЖ. Наибольшие трудности в дифференциальной диагностике возникают при очаговой форме заболевания, имитирующей опухоль ПЖ. В статье рассмотрен клинический случай пациента с морфологически подтвержденным диагнозом аутоиммунного панкреатита I типа, отражающий особенности течения заболевания, сложности дифференциальной диагностики, подходы к терапии.

Ключевые слова: аутоиммунный панкреатит I типа (IgG4-ассоциированный), рак поджелудочной железы, диагностика, течение

Введение

Аутоиммунный панкреатит (АИП) I типа является одним из проявлений IgG4-ассоциированной болезни – иммунозависимой системной патологии, характеризующейся диффузной или очаговой воспалительной инфильтрацией пораженных органов и тканей плазматическими клетками, экспрессирующими IgG4 [1]. Воспаление, вызванное активированными IgG4-положительными лейкоцитами, характеризуется развитием выраженной инфильтрации лимфоцитами и плазматическими с последующей активацией их в фибробласты и формированием очагового фиброза [2]. При IgG4-ассоциированной болезни могут поражаться слюнные, слезные железы, почки, билиарный тракт, печень, легкие, забрюшинное пространство и другие органы и системы, однако именно подже-

лудочная железа чаще всего становится органом-мишенью иммунного воспаления [3].

Аутоиммунный IgG4-ассоциированный панкреатит (синоним АИП I типа) – группа редких воспалительных заболеваний поджелудочной железы неизвестной этиологии с доминированием аутоиммунных механизмов и возможностью ответа на терапию кортикостероидами [1, 3]. Вместе с тем, по некоторым опубликованным эпидемиологическим данным, АИП составляет более 5–10% случаев панкреатита, а предполагаемая распространенность – 1–2 на 100 тысяч человек [4]. По морфологическим критериям выделяют лимфоплазмочитарно-склерозирующий и идиопатический протоковый центральный варианты АИП [5].

Для иллюстрации сложности диагностики АИП I типа приведено клиническое наблюдение.



Клинический случай

Пациент И. 43 лет в ноябре 2023 г. обратился к гастроэнтерологу с жалобами на боль в верхних отделах живота после приема пищи, неоформленный стул до двух раз в сутки, без примесей, снижение массы тела на 10 кг за 4 месяца.

Болен шесть месяцев, когда впервые после погрешности в диете появилась боль в эпигастральной области, тошнота; в течение следующего месяца отмечались диарея до 4–5 раз в сутки и похудение.

Из анамнеза жизни известно, что пациент в течение 10 лет работает на вредном производстве – кирпичном заводе. Страдает хронической obstructивной болезнью легких (ХОБЛ), базисную терапию не получает. Туберкулезом, вирусными гепатитами, другими хроническими инфекциями не болел. Наследственный анамнез и аллергологический анамнез не отягощены. Гемотрансфузий не проводилось. Лекарственные препараты и биологически активные добавки не принимает. Курит по две пачки сигарет в течение 20 лет. Алкоголь употребляет редко.

При осмотре состояние удовлетворительное. Кожные покровы сухие, без патологических высыпаний. Периферические лимфоузлы не увеличены. Рост 186 см, вес 74 кг, индекс массы тела – 21,39 кг/м², тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений – 68 в минуту, частота дыхательных движений – 16 в минуту, артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Язык влажный. Живот мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии. Печень не увеличена. Диурез сохранен. Стул неоформленный, без примесей, до двух раз в сутки.

На ультразвуковом исследовании органов брюшной полости от 10.08.23 г.: очаговое образование поджелудочной железы, лимфоаденопатия забрюшинных и парааортальных лимфоузлов. Общий анализ крови – без особенностей. По данным биохимического анализа крови отмечается повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) до 395 ЕД/л, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) до 95 ЕД/л.

14.08.23 г. проведена компьютерная томография органов брюшной полости: картина опухоли поджелудочной железы с инвазией чревного ствола, печеночной, селезеночной и верхней брыжеечной артерий. Вторичное поражение лимфоузлов чревной и парааортальной групп.

В рамках онкопоиска выполнено дообследование, результаты которого приведены ниже: СА 19-9 в крови (18.08.2023 г.) – 10 ЕД/мл (референсные значения: 0–34 ЕД/мл). Рентгенография органов грудной клетки (18.08.2023 г.): без очаговых и инфильтративных изменений. Фиброколоноскопия (25.08.2023 г.): аппарат проведен до купола слепой кишки, на всем протяжении слизистая оболочка толстой кишки не изменена. Эзофагогастродуо-

деноскопия (25.08.2023 г.): эрозивный рефлюкс-эзофагит, степени В (по Лос-Анджелесской классификации).

С предварительным диагнозом «опухоль тела поджелудочной железы, T₄N₁Mx, стадия IV» госпитализирован в ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», где была выполнена пункционная биопсия поджелудочной железы. По результатам гистологического исследования в биоптате выявлены фрагменты ткани поджелудочной железы с очагами атрофии ацинарного компонента, склероза, воспалительным инфильтратом с преобладанием лимфатических клеток. Определяются участки, напоминающие сториформный фиброз.

Проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к PanCK, IgG4. При увеличении ×400 определяется более 10 плазматических клеток, определена экспрессия IgG4. Заключение: морфологическая картина с учетом иммунофенотипа наиболее соответствует IgG4-ассоциированному панкреатиту.

С диагнозом «аутоиммунный панкреатит I типа, впервые выявленный» пациент был выписан на амбулаторный этап лечения, рекомендовано наблюдение и лечение у гастроэнтеролога по месту жительства.

Амбулаторно выполнено исследование на концентрацию IgG4 в сыворотке крови; результат – 6,7 г/л (референсные значения 0,1–1,35 г/л). Уровень эластазы кала – 38 мкг/г (референсные значения >200 мкг/г), что соответствует тяжелой экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

Диагнозы на амбулаторном этапе:

Основной: «хронический IgG4-ассоциированный панкреатит (по данным ИГХА от 04.08.2023 г.) с внешнесекреторной недостаточностью. Лимфоаденопатия чревных и парааортальных групп».

Сопутствующие: «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Эрозивный эзофагит второй степени (по Лос-Анджелесской классификации). ХОБЛ, среднетяжелое течение, ремиссия».

Назначены терапия глюкокортикостероидами (преднизолон – 40 мг в сутки), ферментозаместительная терапия (панкреатин в капсулах с микросферами – 150 000 ЕД в сутки), прием ингибитора протонной помпы (пантопразол – 20 мг в сутки). На фоне терапии у пациента отмечено улучшение самочувствия в виде купирования абдоминальной боли, стабилизации веса. При этом сохранялась функциональная недостаточность поджелудочной железы, о чем свидетельствует низкий уровень фекальной эластазы при исследовании в динамике (42 мкг/г).

Компьютерная томография органов брюшной полости в динамике от 27.10.2023 г.: картина опухоли поджелудочной железы с компрессией регионарных и магистральных сосудистых структур. Лимфоаденопатия чревной и парааортальной групп.



В сравнении с исследованием от 14.08.2023 г. положительная динамика в виде умеренного уменьшения объема опухолевого образования поджелудочной железы.

При выписке пациенту рекомендовано амбулаторное наблюдение гастроэнтеролога, онколога, определение СА 19-9 в крови в динамике, продолжение терапии преднизолоном в дозе 40 мг/сут в течение четырех недель с последующим постепенным снижением дозы по 5 мг в неделю (под контролем уровня артериального давления, гликемии, витамина D сыворотки крови), продолжение ферментозаместительной терапии длительно.

Обсуждение

Истинная распространенность АИП I типа в настоящее время еще предстоит определить, однако известно, что в 1,5–2 раза чаще этим заболеванием страдают мужчины старше 40–50 лет [6]. В клиническом примере представлен случай заболевания пациента мужского пола, относящегося к указанной возрастной группе.

Симптомы АИП I типа неспецифичны. Основным клиническим проявлением является абдоминальная боль, как правило, малой интенсивности. Могут регистрироваться явления астении, диспепсии, внепанкреатическая патология (ГЭРБ, изменения гепатобилиарной системы, воспалительные заболевания кишечника), осложняющие постановку диагноза [7, 8].

Возможно развитие нарушений экзо- и эндокринной функции поджелудочной железы, характерно относительно более благоприятное течение сахарного диабета с частичным обратным развитием функциональной недостаточности, а в ряде случаев и полной редукцией функциональных нарушений на фоне патогенетической терапии глюкокортикоидными [8]. При формировании стеноза интрапанкреатической части холедоха или расположенных дистально от него стриктур желчевыводящих путей возможно развитие механической желтухи с необходимостью хирургического лечения [9–11].

Жалобы пациента в данном клиническом примере также носили неопределенный характер. Болевой синдром характеризовался малой интенсивностью, отсутствием четкой локализации; из симптомов диспепсии периодически отмечалась тошнота. На развитие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы указывали такие клинические симптомы, как нечастый неоформленный стул, снижение массы тела. Функциональным показателем нарушения экзокринной функции поджелудочной железы служит эластаза кала, которая у данного пациента была значительно снижена и в динамике до референсных значений не восстановилась.

Основными лабораторными маркерами АИП I типа являются гипергаммаглобулинемия (осо-

бенно IgG4 > 135 мг/дл), в ряде случаев повышенный уровень панкреатических энзимов в сыворотке, гипербилирубинемия, синдром холестаза (30–60% случаев). Могут регистрироваться наличие сывороточных аутоантител, которое в данном случае имеет вспомогательное значение (АНА, антитела к цитоплазме нейтрофилов (p-ANCA), антитела к карбоангидразе I, II и IV типов, ревматоидный фактор, антигладкомышечные антитела, антимитохондриальные антитела), повышение уровня СА 19-9 и снижение активности фракций комплемента [10].

В описанном случае отмечались повышенный уровень лабораторных маркеров холестаза (ЩФ, ГГТП), повышение уровня IgG4 в сыворотке крови, показатель СА 19-9 оставался в пределах нормальных значений.

Для визуализации поджелудочной железы используются такие методы инструментальной диагностики, как ультразвуковое исследование, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография. Наиболее доступным методом является ультразвуковое исследование органов брюшной полости, при помощи которого могут быть выявлены следующие изменения: характерный «колбасообразный» (sausage-like) вид поджелудочной железы или очаговое увеличение одного из отделов поджелудочной железы (как правило, головки), имитирующее неопластический процесс. Также характерна замедленная васкуляризация поджелудочной железы на цветных доплерограммах. Нередко определяется расширение внепеченочных и стриктуры внутрипеченочных желчных протоков [11, 12].

Высококонтрастным и специфичным методом (98 и 95% соответственно) является эндоскопическая ультрасонография, позволяющая с использованием контрастных веществ визуализировать мелкие сосуды в области повреждений поджелудочной железы. Очаговые образования поджелудочной железы, формирующиеся при аутоиммунном панкреатите I типа, кровоснабжаются в меньшей степени, чем окружающая их нормальная паренхима поджелудочной железы, в отличие от новообразований онкологической природы [13].

При инструментальном исследовании визуализируется диффузно увеличенная поджелудочная железа колбасообразного вида, окруженная тонким ободком низкой плотности (при мультиспиральной компьютерной томографии, T2-взвешенных магнитно-резонансных томограммах, позитронно-эмиссионной компьютерной томографии), или диффузная неомогенность паренхимы, имитирующая объемные образования поджелудочной железы [13]. Кальцификаты или псевдокисты наблюдаются редко [11, 13].

При выполнении магнитно-резонансной холангиопанкреатографии могут быть выявлены стеноз интрапанкреатической части холедоха



Обновленные критерии HISORt (клиника Мейо, США, 2009 г.)

Группа А Гистология (определенные признаки)	Диагностическая гистология (H1): 1) в резецированных образцах, 2) биопсия ПЖ в зоне с наиболее выраженными изменениями
Группа В Методики визуализации (КТ, МРТ) и другие признаки	Типичные признаки АИП по данным методик визуализации (I1) в сочетании с: <ul style="list-style-type: none"> ■ повышением IgG4 в плазме крови (S1/S2); ■ вовлечением других органов (O1/O2); ■ сочетаемые результаты гистологического исследования (H2) – фиброз в сочетании с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией
Группа С Ответ на терапию КС: <ul style="list-style-type: none"> ■ пациенты групп А или В; ■ пациенты без типичных визуализационных признаков, но с другими возможными маркерами АИП 	Ответ на терапию КС – (Rt1)-разрешение/улучшение панкреатических и/или внепанкреатических повреждений у больных с показаниями для стероидной терапии: 1) пациенты групп А или В; 2) пациенты без типичных визуализационных признаков (I2/I3) в отсутствие данных за рак, имеющие один из основных (S1, O1) или два предполагающих (S2, O2, H2) признака АИП; 3) применение КС в отсутствие убедительных или косвенных признаков АИП должно рекомендоваться с крайней осторожностью

с расширением его верхних отделов, склерозирующие изменения внепанкреатической части протока, схожие с таковыми при первичном склерозирующем холангите [11].

Результаты гистологического исследования биоптата поджелудочной железы в описанном клиническом наблюдении типичны для АИП I типа: воспалительная инфильтрация с преобладанием лимфоцитов, участки сториформного фиброза, наличие IgG4-положительных клеток.

Не вызывает сомнений, что «золотым стандартом» диагностики АИП остается гистологическое исследование. Морфологически аутоиммунный панкреатит I типа характеризуется воспалительной инфильтрацией перидуктальной зоны лимфоцитами и гранулоцитами, деструкцией протоков и прогрессирующим муароформным (сториформным) фиброзом паренхимы поджелудочной железы. При ИГХ-исследовании характерно наличие более десяти IgG4-положительных плазматических клеток в поле зрения [5, 14].

В 2005 г. были сформулированы критерии диагностики АИП – HISORt, включающие типичные гистологические изменения (Histology), данные визуализирующих методик исследования (Imaging), серологические маркеры (Serology), вовлечение в патологический процесс других органов (Other organ involvement), ответ на терапию кортикостероидами (Response to corticosteroid therapy). В 2009 г. критерии HISORt были обновлены [14]. Обновленные критерии представлены в таблице.

В представленном клиническом случае диагноз поставлен с учетом описанных выше критериев.

Препаратами выбора для лечения АИП I типа являются глюкокортикостероиды. Рекомендовано назначение преднизолона в стартовой дозе 30–40 мг в сутки в течение четырех недель с последующей оценкой эффективности терапии и возможным снижением дозы. Минимальная продолжительность терапии стероидами в стартовой дозе – 4–8 недель [9, 10].

После исключения онкологической патологии пациенту было назначено лечение преднизолоном 40 мг в сутки с постепенным снижением дозы под контролем визуализирующих методов исследования. Отмечен эффект от терапии в виде уменьшения болевого синдрома, уменьшения размеров очагового образования по данным КТ. Наблюдение за пациентом продолжается, доза стероидов снижена до 5 мг в сутки. Сохраняются известные трудности в трактовке критериев полноты ремиссии заболевания [15, 16].

Известно, что при АИП I типа повышен риск развития злокачественных опухолей, в том числе рака поджелудочной железы, что может быть связано как с более старшим возрастом пациентов, так и с качественной диагностикой, выполнением повторных, более обширных диагностических исследований в динамике [17, 18].

Заключение

Сложность диагностики АИП I типа обусловлена как редкой встречаемостью этой нозологической формы, недостаточной ее изученностью, низкой информированностью об этом заболевании практикующих врачей, так и полиморфизмом признаков заболевания, выявляемых с помощью лабораторных и инструментальных методов исследования. Базисная терапия с применением кортикостероидов эффективна в отношении уменьшения иммунного воспаления в поджелудочной железе, однако долгосрочные эффекты стероидов, критерии ремиссии этого варианта панкреатита изучены недостаточно. Диагностика, лечение и диспансерное наблюдение таких пациентов диктуют необходимость мультидисциплинарного подхода. В настоящее время клинические рекомендации по лечению АИП I типа не разработаны. Ведение пациентов осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи при хроническом панкреатите [19]. ●



Литература

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2012; 2: 56–61.
2. 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; 8 (6): 637–666.
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): 3061–30674.
4. Poddighe D. Autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer: epidemiological aspects and immunological considerations. *World J. Gastroenterol*. 2021; 27 (25): 3825–3836.
5. Лищук С.В., Дубова Е.А., Павлов К.А., Удалов Ю.Д. Клинико-морфологические особенности аутоиммунного панкреатита 1-го и 2-го типов. *Альманах клинической медицины*. 2018; 46 (4): 330–337.
6. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T., et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J. Gastroenterol*. 2006; 41: 626–631.
7. Исхакова Д.Г., Субхангулова Д.О., Сафина Д.Д. и др. Клинический случай IgG4- ассоциированного панкреатита. *Вестник современной клинической медицины*. 2023; 16 (1): 42–48.
8. Савина И.В., Дубцова Е.А., Кирюкова М.А. и др. Трудности диагностики и лечения аутоиммунного панкреатита: клиническое наблюдение. *Эффективная фармакотерапия*. 2023; 19 (35): 86–91.
9. Буеверов А.О., Кучерявый Ю.А. IgG4-ассоциированная болезнь: монография. М.: Форте Принт, 2014.
10. Overbeek K.A., Poulsen J.L., Lanzillotta M, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis in Europe: clinical profile and response to treatment. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2024; 22: 994–1004.e10.
11. Кокарев Ю.С. Аутоиммунный панкреатит и IgG4-ассоциированные холангиопатии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25 (2): 166–170.
12. 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.
13. Nakatani K., Nakamoto Y., Togashi K. Utility of FDG PET/CT in IgG4-related systemic disease. *Clin. Radiol*. 2012; 67 (4): 297–305.
14. Deshpande V., Zen Y., Chan J.K., et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod. Pathol*. 2012; 25 (9): 1181–1192.
15. Tacelli M., Celsa C., Magro B., et al. Risk factors for rate of relapse and effects of steroid maintenance therapy in patients with autoimmune pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2019; 17 (6): 1061–1072.
16. Винокурова Л.В., Дубцова Е.А., Быстровская Е.В. и др. Трудности диагностики и критерии ремиссии аутоиммунного панкреатита. *Терапевтический архив*. 2013; 85 (2): 61–64.
17. Chari S.T., Takahashi N., Levy M.J., et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2009; 7: 1097–1103.
18. Hart P.A., Kamisawa T., Brugge W.R., et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut*. 2013; 62: 1771–1776.
19. Ивашкин В.Т., Кригер А.Г., Охлобыстин А.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022; 32 (2): 99–156.

Autoimmune Pancreatitis Type I: Problems of Diagnosis and Treatment

I.V. Kozlova, PhD, prof., E.D. Usoltseva

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University

Contact person: D. Usoltseva, usoltseva.katerina@mail.ru

Autoimmune pancreatitis type I (IgG4-associated) is a rare inflammatory disease of the pancreas of unknown etiology with the dominance of autoimmune mechanisms and the possibility of responding to corticosteroid therapy. Morphologically, type I autoimmune pancreatitis is characterized by inflammation, destruction of ducts and progressive fibrosis of the pancreatic parenchyma. The greatest difficulties in differential diagnosis arise in the focal form of disease, which mimics a pancreatic tumor. This article considers a clinical case of a patient with a morphologically confirmed diagnosis of type I autoimmune pancreatitis, reflecting some features of the course of the disease, the complexity of differential diagnosis, and approaches to therapy.

Keywords: autoimmune pancreatitis type I (IgG4-associated), pancreatic cancer, diagnosis, course