

Лечение аутоиммунного панкреатита

V. S. Akshintala, V. K. Singh

Клиника Джонса Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США

Ключевые слова: аутоиммунный панкреатит, лимфоплазматический склерозирующий панкреатит, идиопатический протоковый центральный панкреатит, лечение, кортикостероиды

Статья опубликована в журнале *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019. Vol. 17. P. 1937–1939.

Аутоиммунный панкреатит (АИП) является хроническим, стероид-чувствительным фибро-воспалительным заболеванием поджелудочной железы (ПЖ). Заболеваемость и распространенность АИП остаются точно неизвестными, но заболевание диагностируют все чаще. В японском исследовании было показано, что заболеваемость АИП составляет 1 на 100 000 населения, в то время как распространенность оценивается в 5–6% среди всех пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) [13]. АИП часто имитирует рак ПЖ и выявляется в 2–3% резекций по поводу предполагаемого рака ПЖ [3]. Международные консенсусы классифицируют АИП как АИП 1-го типа, или лимфоплазматический склерозирующий панкреатит (LPSP), АИП 2-го типа, или идиопатический протоковый центральный панкреатит (IDCP), и АИП неуточненного типа [9]. Долгосрочные последствия от длительного воспаления ПЖ включают экзокринную недостаточность и сахарный диабет, аналогично ХП другой этиологии. Четких доказательств повышенного риска рака ПЖ у пациентов с АИП нет. Существуют данные, свидетельствующие о том, что риск его развития при АИП сходен с банальным ХП [7].

Описание клинической проблемы, включая диагностику и лечение

У пациентов с LPSP чаще всего развивается механическая желтуха, тогда как у 50% пациентов с IDCP — острый панкреатит [11]. Механическая желтуха при LPSP может быть вызвана дистальным сдавлением желчных протоков отеком головки ПЖ или проксимальной билиарной стриктурой. Несмотря на интенсивное воспаление, у пациентов, как правило, нет боли в животе или она невыраженная. В таблице 1 сравниваются ключевые характеристики LPSP и IDCP. LPSP относится к спектру нарушений, связанных с иммуноглобулинами G подкласса 4 (IgG4); поражение других органов включает стриктуры желчных протоков, интерстициальный нефрит, псевдоопухоли орбиты, IgG4-ассоциированную плазмочитарную экзокринопатию слюнных желез, легочный интерстициальный фиброз или узелки, медиастинальный или забрюшинный фиброз. LPSP у 50% пациентов также может протекать в виде

изолированного поражения ПЖ. Воспалительные заболевания кишечника, особенно язвенный колит (ЯК), тесно связаны с IDCP; у большинства пациентов ЯК диагностируется до или одновременно с IDCP. Сообщается, что совокупная вероятность диагноза IDCP после диагноза ЯК составляет 0,2% через 1 год, 0,6% через 5 лет и 0,8% через 10 лет [10]. IgG4 является отличительным серологическим маркером для LPSP, и уровень ≥ 2 верхнего предела нормы (280 мг/дл) считается доказательством уровня 1 для диагностики LPSP с чувствительностью 53% и специфичностью 99% [9]. У больных раком ПЖ могут быть повышенные уровни IgG4, но только 1% среди них имеют уровень выше двукратного верхнего предела нормы (280 мг/дл). Однако повышенный уровень IgG4 не характерен для IDCP, и в настоящее время нет надежного серологического маркера, способного помочь в диагностике IDCP. Характерные рентгенологические особенности LPSP при выполнении компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии включают диффузное увеличение ПЖ («форма колбасы»), слабо проявляющуюся капсулу («ободок») и, реже, очаговое поражение или диффузную атрофию ПЖ. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография или эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография могут выявить диффузное сужение или несколько сужений протока ПЖ без супрастенотической дилатации. Очаговые поражения ПЖ чаще обнаруживаются при IDCP и отмечаются примерно у 35% пациентов [5]. Отличительные гистологические характеристики LPSP и IDCP описаны в таблице 1, но важно отметить, что биопсия ПЖ не является простой процедурой, потому что тонкоигольная аспирационная цитология под контролем эндоскопического УЗИ имеет низкую чувствительность, даже при использовании игл больших диаметров [8]. Несмотря на беспокойство по поводу развития постоперационных осложнений, исследования небольших групп показали безопасность и эффективность тонкоигольной биопсии при диагностике LPSP [2]. Рекомендуется использовать игольную биопсию при наличии очаговой массы и/или механической желтухи в случае, когда диагноз остается неясным [12].

Таблица 1

Характерные различия между LPSP и IDCP

	LPSP	IDCP
Возраст (чаще всего)	70 лет	50 лет
Мужской пол	75%	50%
Вовлечение других органов	~50%	Нет
Ассоциация с воспалительными заболеваниями кишечника	Низкая	Высокая (10–20%)
Повышение уровня IgG4 в сыворотке крови	Присутствует в ~66%	Присутствует в ~25%
Гистологические данные:		
Лимфоплазмочитарная инфильтрация	Имеется	Имеется
Сториформный фиброз	Имеется	Имеется
Облитерирующий флебит	Характерно	Редко отмечается
Гранулоцитарное эпителиальное поражение	Отсутствует	Характерно
Перипротоковое воспаление	Имеется	Имеется
Окрашивание IgG4	≥10 клеток/поле зрения	<10 клеток/поле зрения
Реакция на стероиды	~100%	~100%
Риск рецидива	До 60%	<10%

Адаптировано с разрешения Р. А. Hart et al. [6]

Для диагностики LPSP и IDCP, а также их дифференцирования от рака ПЖ были предложены многочисленные рекомендации на основе сочетания характеристик, описанных в таблице 1. Лечение LPSP и IDCP в первую очередь является медикаментозным, как показано на рисунке 1, но требует тщательного последующего наблюдения и мониторинга вероятности скрытого злокачественного новообразования, поскольку LPSP и IDCP относительно редки и имеют проявления, сходные с раком ПЖ. Эндоскопические вмешательства, такие как эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография и стентирование желчевыводящих путей, показаны при наличии механической желтухи. Хотя стентирование желчевыводящих путей снижает риск развития холангита и облегчает получение цитологических смывов для дифференциации доброкачественных и злокачественных стриктур, рекомендуют лечить легкую желтуху без каких-либо признаков инфекции только с помощью стероидной терапии [9]. Хирургические вмешательства показаны при подозрении на злокачественную опухоль.

Описание таблицы и рисунка

Пациенты с симптомами механической желтухи, острым панкреатитом, болью в животе и болями в спине рассматриваются для лечения без промедлений, а бессимптомные пациенты рассматриваются для лечения только при наличии очага в ПЖ при ее визуализации или при стойких нарушениях функции печени в случае IgG4-склерозирующего холангита/вовлечения других органов. После лечения нет смысла следить за уровнем сывороточного IgG4, чтобы предсказать или диагностировать рецидив [4]. Несмотря на эффективность терапии кортикостероидами, нормальная морфология и функция ПЖ могут не восстановиться, поскольку разрешение воспаления

может сделать фиброатрофический компонент заболевания более выраженным. Поэтому гистологическая переоценка после лечения не рекомендуется. Рецидив после первоначального ответа отмечается у 60% пациентов с LPSP во время снижения дозы стероидов или после прекращения их приема. Пациенты с повышенными уровнями IgE до лечения и вовлечением других органов, со стриктурой проксимального отдела желчного протока или IgG4-склерозирующим холангитом имеют более высокий риск рецидива и могут быть рассмотрены для длительной поддерживающей терапии стероидами или иммуномодуляторами, как описано на рисунке 1 [1, 4].

Заключение

LPSP и IDCP являются относительно редкими причинами механической желтухи без боли и рецидивирующего острого панкреатита, но поддаются лечению стероидами. Диагностика LPSP и IDCP, а также их дифференциация от рака ПЖ основана на сочетании серологических, визуализирующих и гистологических характеристик. Хотя IgG4 является классическим описанным серологическим маркером LPSP, он имеет ограниченную информативность в мониторинге риска или диагностике рецидива. Легкую механическую желтуху при LPSP без признаков инфекции можно лечить только кортикостероидами, это состояние не требует вмешательства для дренирования желчевыводящих путей. IgG4-склерозирующий холангит или проксимальные стриктуры желчевыводящих путей и повышенные уровни IgE могут идентифицировать пациентов с более высоким риском рецидива. Интолерантность к стероидам или рецидив лечат с помощью комбинации стероидов и иммуномодуляторов или ритуксимаба.

Перевод — аспирант А. В. Цыс
Редактирование — проф. Н. Б. Губергриц



Рис. 1. Лечение при первичном диагнозе, а также рецидиве. IgG4-SC — склерозирующий холангит, связанный с иммуноглобулином G подкласса 4; MMF — микофенолата мофетил; AZA — азатиоприн; 6-MP — 6-меркаптопурин

Литература:

- Culver E. L., Sadler R., Bateman A. C., et al. Increases in IgE, eosinophils, and mast cells can be used in diagnosis and to predict relapse of IgG4-related disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 15. P. 1444–1452 e6.
- Detlefsen S., Joergensen M. T., Mortensen M. B. Microscopic findings in EUS-guided fine needle (Shark-Core) biopsies with type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *Pathol. Int.* 2017. Vol. 67. P. 514–520.
- Hardacre J. M., Iacobuzio-Donahue C. A., Sohn T. A., et al. Results of pancreaticoduodenectomy for lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. *Ann. Surg.* 2003. Vol. 237. P. 853–858, discussion 8–9.
- Hart P. A., Kamisawa T., Brugge W. R., et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut.* 2013. Vol. 62. P. 1771–1776.
- Hart P. A., Levy M. J., Smyrk T. C., et al. Clinical profiles and outcomes in idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (type 2 autoimmune pancreatitis): the Mayo Clinic experience. *Gut.* 2016. Vol. 65. P. 1702–1709.
- Hart P. A., Zen Y., Chari S. T. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2015. Vol. 149, No 1. P. 39–51.
- Ikeura T., Miyoshi H., Uchida K., et al. Relationship between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer: a single-center experience. *Pancreatol.* 2014. Vol. 14. P. 373–379.
- Morishima T., Kawashima H., Ohno E., et al. Prospective multicenter study on the usefulness of EUS-guided FNA biopsy for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 2016. Vol. 84. P. 241–248.
- Okazaki K., Chari S. T., Frulioni L., et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatol.* 2017. Vol. 17. P. 1–6.
- Park S. H., Kim D., Ye B. D., et al. The characteristics of ulcerative colitis associated with autoimmune pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2013. Vol. 47. P. 520–525.
- Sah R. P., Chari S. T., Pannala R., et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology.* 2010. Vol. 139. P. 140–148, quiz e12–13.
- Shimosegawa T., Chari S. T., Frulioni L., et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas.* 2011. Vol. 40. P. 352–358.
- Uchida K., Masamune A., Shimosegawa T., et al. Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on nationwide survey in 2009. *Int. J. Rheumatol.* 2012. Vol. 2012. P. 358–371.

УДК 616.37-002-097-08
doi: 10.33149/vkp.2020.03.02

RU Лечение аутоиммунного панкреатита

V. S. Akshintala, V. K. Singh

Клиника Джонса Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США

Статья опубликована в журнале *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019. Vol. 17. P. 1937–1939.

Ключевые слова: аутоиммунный панкреатит, лимфоплазматический склерозирующий панкреатит, идиопатический протоковый центрический панкреатит, лечение, кортикостероиды

В статье представлены современные сведения о таком хроническом заболевании поджелудочной железы, как аутоиммунный панкреатит (АИП). Приведены статистические данные о распространенности и заболеваемости АИП, рассмотрена действующая международная классификация этой патологии, приведены основные характеристики АИП 1-го (лимфоплазматический склерозирующий панкреатит, LPSP) и 2-го (идиопатический протоковый центрический панкреатит, IDCP) типов. Клиническая манифестация указанных типов различна: у больных LPSP чаще развивается механическая желтуха, у пациентов с IDCP — острый панкреатит. Подчеркнуто наличие и многообразие внепанкреатических проявлений заболевания с чрезвычайно частым сопутствующим развитием язвенного колита. Рассмотрены особенности серологической диагностики АИП и место определения уровня IgG4 в установлении типа заболевания. Перечислены оптимальные методы инструментальной диагностики АИП, рассмотрены характерные изменения, выявляемые в ходе компьютерной томографии, и отличительные гистологические характеристики LPSP и IDCP. Указана целесообразность проведения дифференциального диагноза между АИП и раком поджелудочной железы при помощи анализа результатов серологических, визуализирующих и гистологических исследований. Приведен алгоритм ведения больных АИП в зависимости от типа заболевания, описана тактика назначения кортикостероидов, иммуномодуляторов при LPSP и IDCP. Указаны оптимальные иммуномодуляторы (микофенолата мофетил, азатиоприн), рассмотрены особенности назначения ритуксимаба. Перечислены вероятные признаки рецидива АИП (IgG4-склерозирующий холангит, высокий уровень IgE).

УДК 616.37-002-097-08
doi: 10.33149/vkp.2020.03.02

UA Лікування аутоімунного панкреатиту

V. S. Akshintala, V. K. Singh

Клініка Джонса Хопкінса, Балтімор, Меріленд, США

Стаття опублікована у журналі *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019. Vol. 17. P. 1937–1939.

Ключові слова: аутоімунний панкреатит, лімфоплазматичний склерозуючий панкреатит, ідіопатичний протоковий центричний панкреатит, лікування, кортикостероїди

У статті представлені сучасні відомості щодо такого хронічного захворювання підшлункової залози, як аутоімунний панкреатит (АІП). Наведено статистичні дані щодо поширеності та захворюваності АІП, розглянута діюча міжнародна класифікація цієї патології, наведені основні характеристики АІП 1-го (лімфоплазматичний склерозуючий панкреатит, LPSP) і 2-го (ідіопатичний протоковий центричний панкреатит, IDCP) типів. Клінічна маніфестація зазначених типів різна: у хворих на LPSP частіше розвивається механічна жовтяниця, у пацієнтів з IDCP — гострий панкреатит. Підкреслена наявність і різноманіття позапанкреатичних проявів захворювання із надзвичайно частим супутнім розвитком виразкового коліту. Розглянуто особливості серологічної діагностики АІП і місце визначення рівня IgG4 у встановленні типу захворювання. Перераховано оптимальні методи інструментальної діагностики АІП, розглянуті характерні зміни, які виявляються в ході комп'ютерної томографії, та особливості гістологічних характеристик LPSP і IDCP. Вказана доцільність проведення диференціального діагнозу між АІП і раком підшлункової залози за допомогою аналізу результатів серологічних, візуалізуючих і гістологічних досліджень. Наведений алгоритм ведення хворих на АІП залежно від типу захворювання, описана тактика призначення кортикостероїдів, імуномодуляторів при LPSP і IDCP. Вказані оптимальні імуномодулятори (мікофенолату мофетил, азатиоприн), розглянуті особливості призначення ритуксимабу. Перераховано ймовірні ознаки рецидиву АІП (IgG4-склерозуючий холангіт, високий рівень IgE).

EN Management of autoimmune pancreatitis

V. S. Akshintala, V. K. Singh

Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA

Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2019. Vol. 17. P. 1937–1939.

Key words: autoimmune pancreatitis, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, idiopathic duct centric pancreatitis, treatment, corticosteroids

The article contains modern data on such a chronic pancreatic disease as autoimmune pancreatitis (AIP). Statistical data on the prevalence and incidence of AIP are presented, the current international classification of this pathology is considered, the main features of type 1 AIP (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, LPSP) and type 2 AIP (idiopathic duct centric pancreatitis, IDCP) are put forward. The clinical manifestation of these types is different: obstructive jaundice develops more often in patients with LPSP, while patients with IDCP mostly have acute pancreatitis. The presence

and variety of extrapancreatic manifestations of the disease with extremely frequent concomitant development of ulcerative colitis is emphasized. The features of serological diagnosis of AIP and the role of IgG4 level in determining the type of disease are considered. The proper techniques of AIP instrumental diagnostics are listed, the typical changes detected during computed tomography and the distinctive histological characteristics of LPSP and IDCP are considered. The feasibility of a differential diagnosis between AIP and pancreatic

cancer is indicated by analyzing the results of serological, imaging, and histological studies. The algorithm of management of AIP patients depending on the type of disease is described, as well as the tactics of prescribing corticosteroids, immunomodulators upon LPSP and IDCP. Immunomodulators of choice (mycophenolate mofetil, azathioprine) are indicated, and rituximab administration features are considered. Possible signs of AI recurrence are listed (IgG4-sclerosing cholangitis, high IgE level).