



Н. Б. Губергриц¹, Е. А. Дядык², А. Е. Ключков¹, Н. В. Беляева¹,
М. Д. Иванова², Е. А. Гинкота³, Ю. Э. Чирков⁴

¹ Донецкий национальный медицинский университет, Лиман

² Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П. Л. Шупика, Киев

³ Одесский национальный медицинский университет

⁴ Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей, Киев

Клиническое наблюдение IgG4-ассоциированной болезни

Мы считаем анализ трудных клинических случаев весьма полезным, ибо именно в подобных случаях особенно ярко демонстрируется значение правильного мышления у постели больного и вместе с тем это побуждает врача к активной самостоятельной мысли.

А. С. Воронов, выдающийся терапевт

Приведены общие представления об IgG4-ассоциированной болезни, двух типах аутоиммунного панкреатита, главные и дополнительные гистопатологические критерии, схема диагностики IgG4-ассоциированной болезни с использованием гистологических критериев. Описан клинический случай заболевания с вовлечением поджелудочной железы и желчных путей. Сформулированы выводы из клинического наблюдения.

Ключевые слова: аутоиммунный панкреатит I типа, IgG4, диагностика, иммуногистохимия, лечение.

IgG4-ассоциированная болезнь — это самостоятельная нозологическая единица с неизвестной этиологией и мультиорганным вовлечением в специфический воспалительный процесс, характеризующийся выраженной инфильтрацией IgG4-позитивными клетками и прогрессирующим фиброзом. Описано поражение следующих органов и структур: поджелудочной железы (ПЖ), желчевыводящих путей и желчного пузыря, печени, пищевода, желудка и кишечника, забрюшинного пространства, слезных и слюнных желез, щитовидной железы, легких, почек и мочеточников, предстательной железы, молочных желез, полости носа, центральной нервной системы, миокарда, артерий и вен, лимфатических узлов, кожи, костей [1–4].

Для стандартизации верификации IgG4-ассоциированной болезни Международным консенсусом патологоанатомов приняты гистологические критерии, включающие 3 главных признака и дополнительные (малые) признаки (по [1, 2]).

Три главных гистологических критерия IgG4-ассоциированной болезни

- Выраженная («плотная») лимфоплазмоцитарная инфильтрация
- Фиброз, имеющий строение сториоформного, по крайней мере, в центральной зоне
- Облитерирующий флебит

Дополнительные гистологические особенности IgG4-ассоциированной болезни

- Флебит без облитерации просвета сосуда
- Увеличенное количество эозинофилов в воспалительном инфильтрате

Минимальные диагностические критерии множественности поражения (вовлечения других органов) в рамках IgG4-ассоциированной болезни

- Характерные гистопатологические признаки в сочетании с увеличением количества IgG4-позитивных плазмочитов в крови и соотношения уровней IgG4/IgG общий > 40 %

Имуногистохимическое исследование выявляет вариабельную инфильтрацию IgG4-позитивными клетками.

Локализация	Количество IgG ⁺ -плазмоцитов в поле зрения при большом увеличении	Характерные гистологические признаки: 1. Выраженная лимфоплазмочитарная инфильтрация 2. Фиброз, типично-стриоформный 3. Облитерирующий флебит	
		↓ 2 или 3 признака	↓ 1 признак
Твердая мозговая оболочка	> 10	В	В
Слезные железы	> 100	ВВ	ВВ
Слюнные железы	> 100	ВВ	В
Лимфатический узел	> 100	В	В
Легкое (резецированный сегмент)	> 50	ВВ	В
Легкое (биопсия)	> 20	В	В
Плевра	> 50	ВВ	В
ПЖ (резецированный сегмент)	> 50	ВВ	В
ПЖ (биопсия)	> 10	ВВ	В
Билиарный тракт (резецированный сегмент)	> 50	ВВ	В
Билиарный тракт (биопсия)	> 10	В	В
Печень (резецированный сегмент)	> 50	ВВ	В
Печень (биопсия)	> 10	В	В
Почка (резецированный сегмент)	> 30	ВВ	В
Почка (биопсия)	> 10	ВВ	В
Аорта	> 50	ВВ	В
Забрюшинное пространство	> 30	ВВ	В
Кожа	> 200	В	В

В — IgG4-ассоциированная болезнь возможна, ВВ — высоко вероятно.

Рис. 1. Схема диагностики IgG4-ассоциированной болезни с использованием гистологических критериев (по [1, 2])

тивными плазматическими клетками, количество которых изменяется в зависимости от вовлеченного органа (рис. 1).

Органом, который чаще всего поражается при IgG4-ассоциированной болезни, является ПЖ.

Аутоиммунный панкреатит (АИП) — это панкреатит, который клинически характеризуется частым развитием обструктивной желтухи, гистологически — лимфоплазматической инфильтрацией и стреоформным фиброзом, терапевтически — быстрым и выраженным ответом на кортикостероиды.

Выделяют два типа АИП: лимфоплазмочитарный склерозирующий панкреатит (ЛПСП) — АИП I типа и идиопатический протоково-концентрический панкреатит с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями (ИПКП) — АИП II типа.

Для ЛПСП характерны следующие признаки:

- возраст старше 50 лет;
- преимущественно мужчины;
- равномерное распределение частоты в мире;
- повышенные уровни иммуноглобулинов G и G4 в сыворотке крови;
- наличие аутоантител;

- сохранение протокового эпителия;
- экстрапанкреатические проявления: чаще склерозирующий холангит, сиалоаденит, ретроперитонеальный фиброз;
- положительный ответ на кортикостероиды;
- частые рецидивы.

На долю ЛПСП приходится около 60 % случаев АИП.

По данным Японской ассоциации панкреатологов, частота экстрапанкреатических проявлений следующая: склерозирующий холангит — 60 %, склерозирующий сиалоаденит — 13 %, ретроперитонеальный фиброз — 9 %, интерстициальный нефрит — 9 %, лимфоаденопатия — 9 %, тиреоидит — 7 %, интерстициальная пневмония — 7 %, псевдоопухоль — 2 %.

Кроме того, для ЛПСП характерны определенные гистологические изменения: инфильтрация паренхимы ПЖ лимфоцитами, IgG4-позитивными плазмочитами, стреоформный фиброз, облитерирующий флебит.

Для ИПКП характерны следующие признаки:

- более молодой возраст;
- чаще болеют женщины;
- преимущественно встречается в Европе и США;

- чаще — нормальный уровень иммуноглобулинов G и G4 в сыворотке крови;
- аутоантитела не выявляются;
- гранулоцитарная деструкция протокового эпителия;
- часто неспецифический язвенный колит;
- положительный ответ на кортикостероидную терапию;
- характерны перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация и флебит, но последний выражен меньше, чем при I типе;
- типична инфильтрация стенки протоков нейтрофильными гранулоцитами;
- редкие рецидивы.

На долю ИПКП приходится около 40 % случаев АИП.

Отличия ЛПСП от ИПКП:

I. Принципиальные отличия — нет.

II. Меньше выражены при I типе:

- диффузные опухолеподобные изменения;
- стеноз общего желчного протока;
- сужение панкреатического протока;
- вовлечение головки ПЖ по сравнению с хвостом.

Общим для обоих типов является наличие стеноза общего желчного протока.

Диагностические критерии АИП изменяются по мере получения новых знаний об этом заболевании. Предложены разные схемы лечения, основой которых являются кортикостероиды. Консервативное лечение в большинстве случаев приводит к значительному улучшению, даже к выздоровлению, но возможны рецидивы. Международный консенсус по диагностике АИП был принят на встрече Международной ассоциации панкреатологов в Японии (2010) и опубликован в 2011 г. [5].

Клинический случай

Приводим собственное клиническое наблюдение.

Больной К., 33 года, специалист по ветеринарной медицине. В настоящее время с животными не контактирует (около трех лет), занимается торговлей зоотоварами, в том числе кормами, пищевыми добавками, ветеринарными препаратами.

Жалобы на периодическую тяжесть, дискомфорт в правой половине живота, не связанные с приемом пищи. Диспептических явлений нет. Умеренная общая слабость, адекватная физической нагрузке. Стул регулярный, 1 раз в сутки, оформленный, без крови, слизи, непереваренной пищи (на фоне приема «Креона»). Температура тела нормальная. Аппетит сохранен.

Анамнез заболевания. Считает себя больным с июня 2016 г., когда появился зуд кожных покровов, который ухудшил сон. В начале июля отметил потемнение мочи. Обратился за медицинской помощью по месту жительства. При обследовании выявлено повышение уровня билирубина, трансаминаз, в моче — желчные пигменты (со слов больного). Вирусные маркеры гепатитов В и С отсутствуют. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (ОБП) выявлены признаки билиарной гипертензии.

Ультразвуковое исследование ОБП 07.07.2016: общий желчный проток не расширен. Внутривенные желчные протоки умеренно расширены, желчный пузырь значительно увеличен (92 × 56 мм), ПЖ — очаговые изменения и образования не определяются (головка — 35 мм, тело — 19 мм, хвост — 30 мм).

Фиброгастродуоденоскопия 11.07.2016: поверхностный бульбит, умеренный дуоденогастральный рефлюкс.

Компьютерная томография ОБП 14.07.2016: размеры ПЖ: головка — 2,9 см, тело — 1,2 см, хвост — 1,0 см (тело и хвост уменьшены), паренхима истончена, вирсунгов проток расширен до 0,6 см. Диаметр холедоха — 0,9—1,0 см. Неоднородное накопление контраста на уровне головки ПЖ в виде участка размером 1,1 × 1,2 см, плотностью +48+52 ЕН (остальная паренхима +62+110 ЕН). Лимфоузлы не увеличены, выпота в брюшной полости нет. Заключение: билиарная гипертензия, хронический панкреатит? Образование головки ПЖ?

Назначены «Реосорбалакт», «Глутаргин». Лечение без значительного эффекта.

В конце июля 2016 г. появились боли в правом подреберье.

Биохимический анализ крови 20.07.2016: билирубин общий — 45,9 мкмоль/л, прямой — 15,1 мкмоль/л, глюкоза — 6,1 ммоль/л, аланин-аминотрансфераза (АЛТ) — 4,33 ммоль/(ч·л) (норма — 0,10—0,68 ммоль/(ч·л)), аспартат-аминотрансфераза (АСТ) — 1,33 ммоль/(ч·л) (норма — 0,10—0,45 ммоль/(ч·л)), медь в крови и моче, α-фетопротеин, СЕА, СА 19—9 — в пределах нормы.

Назначены АНА (антиядерные антитела), АМА (антимитохондриальные антитела).

Получал «Гептрал» внутривенно, «Лиолив» внутривенно. На фоне лечения больной отметил улучшение состояния: уменьшились боли в правом подреберье и зуд кожных покровов.

В связи с тем, что за август 2016 г. похудел на 20 кг, была рекомендована магнитно-резонансная томография (МРТ) ОБП.

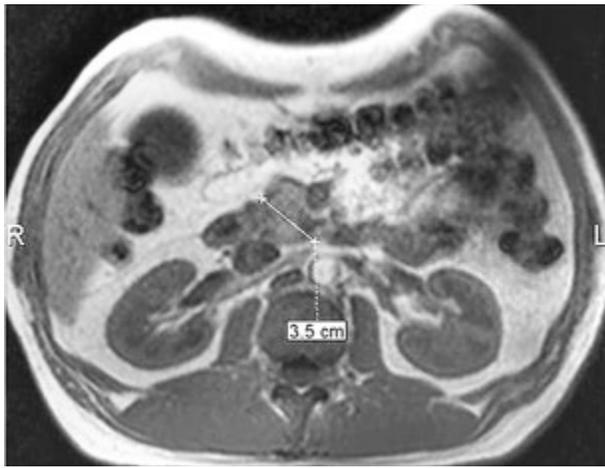


Рис. 2. МРТ больного К. (24.08.2016). Увеличение головки поджелудочной железы. МР-последовательность T1-ВИ, аксиальная плоскость сканирования

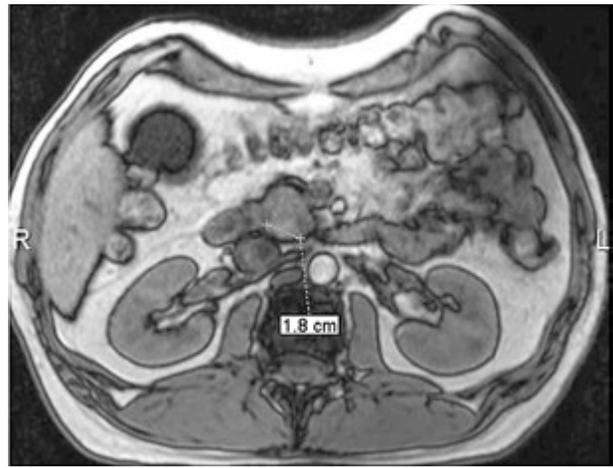


Рис. 3. МРТ больного К. (24.08.2016). МР-последовательность T1-ВИ, аксиальная плоскость сканирования. Псевдоочаг в головке поджелудочной железы повышенной интенсивности

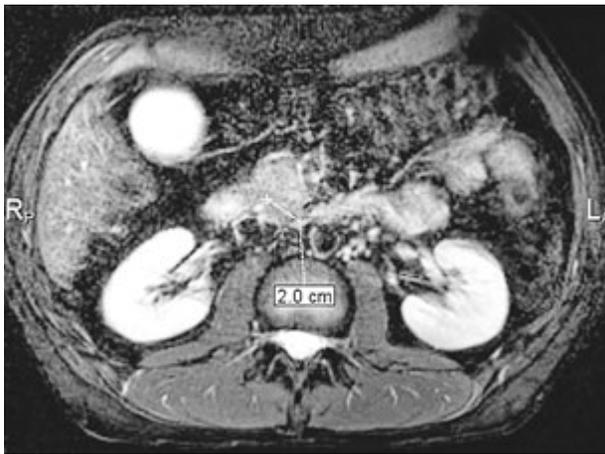


Рис. 4. МРТ больного К. (24.08.2016). МР-последовательность T2-ВИ, аксиальная плоскость сканирования, FatSat (жироподавление). Гипоинтенсивный псевдоочаг в головке поджелудочной железы

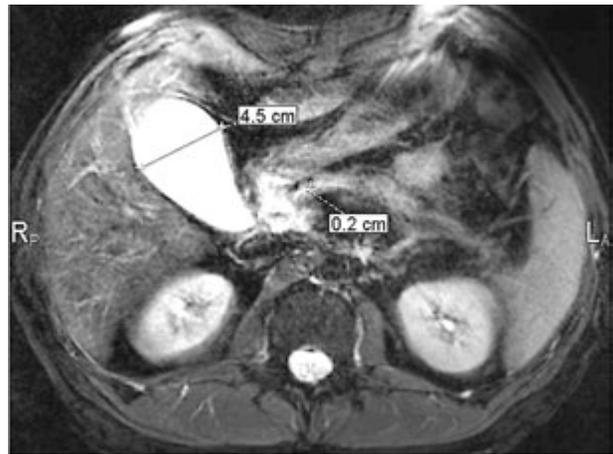


Рис. 5. МРТ больного К. (24.08.2016). МР-последовательность T2-ВИ, аксиальная плоскость сканирования, FatSat (жироподавление). Желчный пузырь и вирсунгов проток (до 2 мм)

МРТ ОБП 24.08.2016 без контраста: очаговых изменений печени и ПЖ не выявлено (рис. 2–5).

Однако при анализе в июне 2017 г. результатов МРТ от 24.08.2016 оказалось, что очаг в головке ПЖ определялся (повышенной интенсивности на T1-взвешенном изображении (ВИ) и гипоинтенсивный — на T2-ВИ, но не был описан в протоколе). Вообще, описание 2016 г. крайне скудное, да еще и не соответствует изображениям (головка ПЖ и желчный пузырь увеличены, очаг виден, но толщина среза слишком велика (6–8 мм (!)), набор последовательностей сканирования неполный (ущербный в диагностическом плане, а именно: не выполнено DWI, исследование без контрастирования и т. д.)). Следова-

тельно, МР-исследование в 2016 г. проведено с нарушением технологии (с неполным пакетом МР-последовательностей, толстыми срезами и без внутривенного усиления).

Получал «Ливонорм», другие гепатопротекторы. Несколько раз сдавал биохимические анализы крови, в августе–сентябре показатели нормализовались. В конце 2016 г. появились опоясывающие интенсивные боли в эпигастрии, левом подреберье, не дающие спать, не связанные с приемом пищи. Принимал «Омез», «Проксиум», «Альмагель» без эффекта. В начале 2017 г. боли уменьшились, но появилась желтуха, потемнение мочи, посветлел кал. В середине января 2017 г. обратился к хирургу. Проведено дообследование.

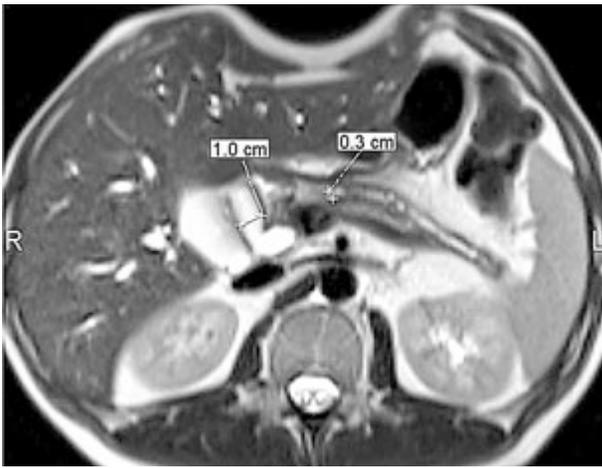


Рис. 6. МРТ больного К. (19.01.2017). МР-последовательность T2-ВИ, аксиальная плоскость сканирования, FatSat (жироподавление). Расширение гепатикохоледоха и вирсунгова протока

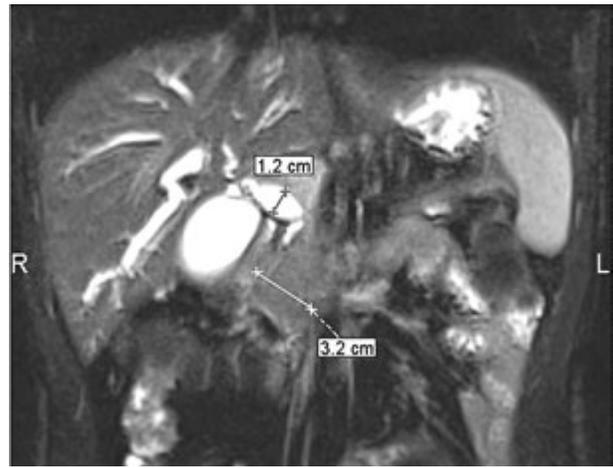


Рис. 7. МРТ больного К. (19.01.2017). МР-последовательность T2-ВИ, корональная плоскость сканирования, FatSat (жироподавление). Расширение гепатикохоледоха, увеличение головки поджелудочной железы

МРТ ОБП с холангиографией (19.01.2017) (рис. 6, 7): общий желчный проток извит, расширен до 1,7 см. Холедох расширен, диаметром 1,2 см, в интрапанкреатической части конусовидно сужен, просвет свободный. ПЖ: головка — 3,0 × 2,5 см, тело — 1,4 см, хвост — 0,8 см. Структура диффузно неоднородная, контур мелковолнистый, вирсунгов проток на всем протяжении неравномерно расширен до 0,3 см. Сужение проксимальной части протока. После введения контраста определяется участок снижения МР-сигнала в головке ПЖ размером 2,1 × 2,2 см на фоне диффузно контрастируемой паренхимы. Лимфоузлы брюшной полости и забрюшинного пространства не увеличены. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Заключение: МР-картина объемного образования головки ПЖ, с частичной обструкцией вирсунгова протока. Билиарная гипертензия. Нельзя исключить склерозирующий холангит.

Эксперт, который анализировал в июне 2017 г. результаты МРТ от 19.01.2017, дал более полноценное заключение: согласно описанию было проведено DWI и контрастирование, толщина среза уже 5 мм (хотя согласно стандартам необходимо не более 3 мм), но самих томограмм на представленном диске не было. Были только корональные и аксиальные T2-ВИ. Оценить соответствие описания МРТ от 19.01.2017 истинной картине было невозможно (нет томограмм). Хотя была небольшая зацепка: в описании после контрастирования очаг в головке описан как гипоинтенсивный (а значит, гиповаскулярный) по сравнению с окружающей паренхимой желе-

зы. А при неопластическом процессе очаг должен накапливать контраст (следствие неоваскуляризации). Таким образом, имеет место ошибочная трактовка постконтрастных томограмм (очаг есть, но он носит не неопластический характер). Хотя это только анализ текста, без визуализации.

В связи с наличием билиарной гипертензии 19 января 2017 г. была выполнена чрескожная холангиостомия, холангиография, а 24 января — панкреатодуоденальная резекция по Уипплу.

Интраоперационная гистология — муцинозная карцинома.

Через 2 нед больной выписан с улучшением: желтуха исчезла, боли уменьшились.

Послеоперационная гистология 01.02.2017: муцинозная карцинома из эпителия протоков ПЖ. В лимфоузлах опухолевый рост не выявлен.

Консультация гистологического материала 17.02.2017 в Киевском городском онкологическом диспансере: хронический индуративный панкреатит с очагами склерозирующего холангита и гипертрофии муцинозных клеток.

Похудел сразу после операции на 10–12 кг (до 60 кг). Беспокоило вздутие живота, урчание. Стул неоформленный, жирный, пенистый, до 5 раз в сутки, с остатками непереваренной пищи. После операции назначен «Креон 10 000» 3 раза в сутки и панкреатин. Ограничение жирной пищи на 2 нед. Лечение без эффекта.

В марте 2017 г. обратился в клинику «Инто-Сана» (г. Одесса). По назначению проф. Н. Б. Губергриц стал принимать «Креон»: 50 000 с основным приемом пищи (3 раза в сутки) и 20 000

с промежуточным приемом пищи (2 раза в сутки). На фоне лечения нормализовался стул, набрал 4 кг за месяц. Каждый день прибавляет около 100–150 г.

Анамнез жизни. Часто болел простудными заболеваниями. В детстве перенес пневмонию. В 1993 г. оперирован по поводу парапроктита.

Около 10 лет назад возникло изменение правого глаза (косоглазие). Хламидиоз, генитальный кандидоз в 2012 г., для лечения которых, в том числе самостоятельно, применял «Альфа-рекин». Периодически при начинающемся остром респираторном вирусном заболевании самостоятельно принимал иммуномодуляторы (эпизодические однократные инъекции «Циклоферона», «Лаферобиона»). Наследственный и аллергологический анамнезы не отягощены.

Объективно. Рост — 187 см. Вес — 68 кг. Индекс массы тела — 19,45 кг/м². Астеник.

Общее состояние относительно удовлетворительное. Пониженного питания. Периферические лимфоузлы не увеличены. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Выраженное косоглазие (косит правый глаз).

Перкуторно над легкими ясный легочный звук, аускультативно дыхание везикулярное. Границы относительной тупости сердца в пределах нормы, деятельность сердца ритмичная, частота сердечных сокращений — 76 в минуту, артериальное давление — 130/85 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. На передней брюшной стенке послеоперационный рубец. Живот мягкий, умеренно вздут. Определяется чувствительность в проекции тела и хвоста ПЖ. Отрезки толстой кишки обычных свойств. Печень на 2 см ниже края реберной дуги, уплотнена, безболезненна, край острый, неровный, поверхность неровная. Селезенка четко не пальпируется. Периферических отеков нет. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Данные дополнительных методов обследования

Общие анализы крови, мочи (13.03.2017) — в пределах нормы.

Биохимический анализ крови (13.03.2017): билирубин общий — 10,3 мкмоль/л, прямой — 3,3 мкмоль/л, АЛТ — 48 ЕД/л (норма < 40 ЕД/л), АСТ — 97 ЕД/л (норма < 45 ЕД/л), γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП) — 20 ЕД/л (норма < 56 ЕД/л), щелочная фосфатаза (ЩФ) — 194 ЕД/л (норма < 115 ЕД/л), глюкоза — 6,6 ммоль/л, холестерин — 2,2 ммоль/л, общий белок — норма, γ -глобулины — 34,8%, амилаза — норма.

15–30 марта 2017 г.: кальций общий и ионизированный, магний, гликозилированный гемоглобин — в пределах нормы. Панкреатическая эластаза — 0,98 мкг/г (повторно — 4 мкг/г).

Копрограмма (21.04.2017) на адекватной дозе «Креона»: нейтральный жир +, зерна крахмала +, мышечные волокна +.

Липаза (21.04.2017) — 11,2 ЕД/л (норма > 13 ЕД/л).

Панкреатическая амилаза (21.04.2017) — 6 ЕД/л (норма > 13 ЕД/л).

Биохимический анализ крови (25.05.2017): билирубин общий — 9,9 мкмоль/л, прямой — 4,4 мкмоль/л, АЛТ — 30 ЕД/л, АСТ — 21 ЕД/л, ГГТП — 14 ЕД/л, ЩФ — 129 ЕД/л, глюкоза — 8,43 ммоль/л, холестерин — 2,2 ммоль/л, общий белок, альбумины, амилаза, мочевины, креатинин, холестерин, триглицериды — в пределах нормы.

Общий анализ крови (07.08.2017): эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, СОЭ — норма, нейтрофилы — 46,3% (норма — 47,0–72,0%), моноциты — 12,6% (норма — 3,0–10,0%), эозинофилы — 5,8% (норма — 0,5–5,0%).

Общий анализ мочи (07.08.2017): норма.

Биохимический анализ крови (07.08.2017): билирубин общий — 13,7 мкмоль/л, прямой — 5,4 мкмоль/л, АЛТ — 16 ЕД/л, АСТ — 15 ЕД/л, ГГТП — 12 ЕД/л, ЩФ — 133 ЕД/л, липопротеиды высокой плотности — 1,18 ммоль/л (норма — 1,45 ммоль/л), общий белок, альбумины, амилаза, мочевины, креатинин, холестерин, триглицериды, кальций общий — в пределах нормы.

Протеинограмма (26.08.2017): общий белок — 69,7 г/л, альбумин — 70,7% (норма — 55,0–69,0%), альбумин — 49,28 г/л, α_1 -глобулины — 1,9% (1,32 г/л), α_2 -глобулины — 7,4% (5,16 г/л), β -глобулины — 8,7% (6,06 г/л), γ -глобулины — 11,3% (7,88 г/л), альбумины/глобулины — 2,41 (норма — 1,0–2,0).

Уровень жирорастворимых витаминов в крови (07.08.2017): Е — 4,7 мг/л (норма — 5,0–18,0 мг/л), А — 0,42 мг/л (норма — 0,3–0,8 мг/л), D общий (D₂ + D₃) — 20,76 нг/мл (норма — 30,0–50,0 нг/мл).

СА 19–9 (07.08.2017) — 5,54 ЕД/мл (норма < 34,0 ЕД/мл).

Аутоантитела (07.08.2017): АМА — 1:100 (норма < 1:100), АНА — 1:100 (норма < 1:100), LKM (антитела к микросомам печени и почек) — 1:100 (норма < 1:100), антитела IgG к миелопероксидазе (индекс антител) > 0,2 (норма > 1,0), антитела IgG к протеиназе 3 (PR3) (индекс антител) > 0,2 (норма > 1,0), антитела IgG к базальной мембране гломерулярного аппарата (GBM) (индекс антител) > 0,2 (норма > 1,0).

IgG4 (13.03.2017) — 3,3 г/л (норма — 0,1–1,2 г/л).

IgG4 (12.05.2017) — 1340 мг/л (норма — 52–1250 мг/л).

МРТ ОБП с холангиографией (03.04.2017): состояние после оперативного лечения. МР-признаков объемных образований не выявлено. Лимфоузлы брюшной полости и забрюшинного пространства не увеличены. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется.

Послеоперационный материал консультирован зав. кафедрой патологической и топографической анатомии НМАПО им. П.Л. Шупика проф. Е. А. Дядык в мае 2017 г. (рис. 8–13).

Патоморфологическое заключение. В ПЖ картина хронического панкреатита с выраженным склерозированием, лимфоплазмочитарной инфильтрацией, гиперплазией и гипертрофией желез протоков, в отдельных железах признаки дисплазии эпителия, очаговое снижение продукции слизи. Хронический склерозирующий холангит.

Иммуногистохимическое заключение. IgG4. В участках склероза между железами цитоплазматическая экспрессия до ++, в части клеток — до +++, позитивная экспрессия в части клеток в железах. Виментин. Позитивная выраженная экспрессия в участках склероза, между клетками в дольках. СК7, СК18, СК19. Позитивная цитоплазматическая экспрессия в железах.

Вывод: учитывая данные патоморфологического, гистохимического и иммуногистохимического исследований, клинично-лабораторные данные, изменения в ПЖ свидетельствуют в пользу IgG4-ассоциированного заболевания с поражением ПЖ.

В связи с наличием косоглазия выполнена МРТ головного мозга (22.04.2017) — патологии не выявлено. Консультации окулиста и невролога (май 2017 г.) — в специальном лечении и обследовании не нуждается.

Денситометрия (30.05.2017) — минеральная плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости не снижена и соответствует нормальным показателям для пола и возраста.

Обследование для выяснения состояния эндокринной функции ПЖ (07.08.2017): глюкоза в крови — 8,21 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин — 6,53% (норма — до 5,9%), С-пептид — 0,81 нг/мл (норма — 0,9–7,1 нг/мл), инсулин — 6,1 мкЕД/мл (норма — 2,6–24,9 мкЕД/мл), антитела IgG к глутаминокислой декарбоксилазе (GADA) > 5 ЕД/л (норма > 10 ЕД/л).

Консультация ревматолога д. мед. н. Т. В. Аникеевой (27.07.2017): четких данных о наличии системного заболевания соединительной ткани нет.

При повышении уровня IgG4 в крови более чем на 30% показано дальнейшее обследование в отношении системного заболевания. Как правило, при системной патологии появляются антинуклеарный фактор и антитела к антигенам цитоплазмы нейтрофилов. Однако при панкреатите в период обострения эти показатели неспецифичны. Основными клиническими проявлениями системного IgG4 васкулита являются нефрит, коронарит, синдром Микуллица (отек и уплотнение слезных и слюнных желез). До манифестации этих проявлений с уверенностью сказать о системном процессе не представляется возможным, так как критерий подтверждения — только биопсия.

Имеет место недифференцированный синдром дисплазии соединительной ткани, вероятно, ассоциированный с генетически обусловленной энзимопатией. Однако обследование для установления конкретного синдрома дисплазии соединительной ткани не имеет практического значения.

Консультация эндокринолога д. мед. н. Н. Д. Халангота. У больного панкреатогенный сахарный диабет. Рекомендовано начать пероральное лечение — метформин в дозе 250 мг/сут, при хорошей переносимости (отсутствие поносов) дозу увеличить до 500 мг/сут.

Клинический диагноз

Основной. IgG4-ассоциированная болезнь: хронический аутоиммунный панкреатит I типа в стадии неполной ремиссии (минимальное повышение уровня IgG4 в сыворотке крови (12.05.2017)). Панкреатодуоденальная резекция по Уипплу в январе 2017 г. Тяжелая внешнесекреторная недостаточность ПЖ (адекватная заместительная терапия «Креоном»). Панкреатогенный сахарный диабет.

Сопутствующий. IgG4-склерозирующий холангит, субклиническое течение.

Лечение

• «Креон» 50 000 с основным приемом пищи (3 раза в сутки) и 20 000 с промежуточным приемом пищи (2 раза в сутки) длительно. С учетом лабораторных признаков гиповитаминозов D и E доза «Креона» будет увеличена до 75 000–100 000 с основным приемом пищи (3 раза в сутки) и 25 000–50 000 с промежуточным приемом пищи (2 раза в сутки) под контролем биохими-

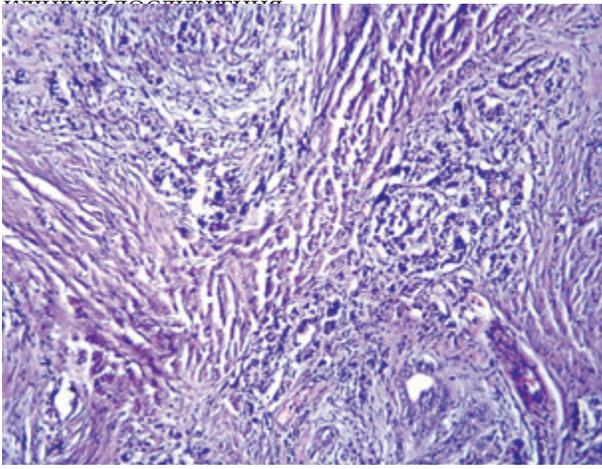


Рис. 8. Поджелудочная железа с нарушением архитектоники за счет значительного разрастания соединительной ткани, склерозирование с замещением паренхимы, единичные железы деформированы, сдавлены железы протоков. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

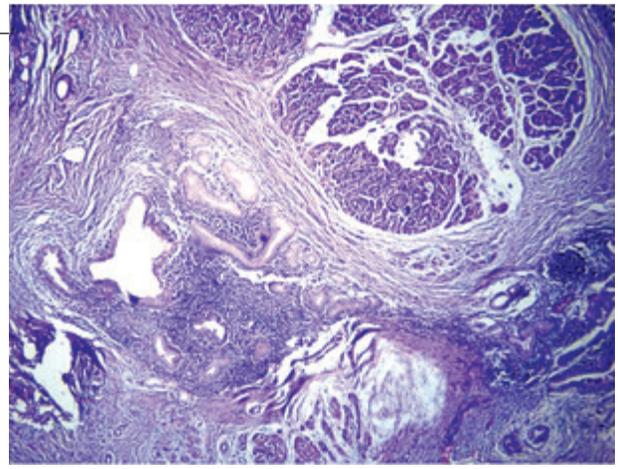


Рис. 9. Поджелудочная железа с перестройкой структуры за счет выраженного склерозирования, расширение отдельных протоков, их гиперплазия и гипертрофия, у части протоков – признаки дисплазии эпителия, очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

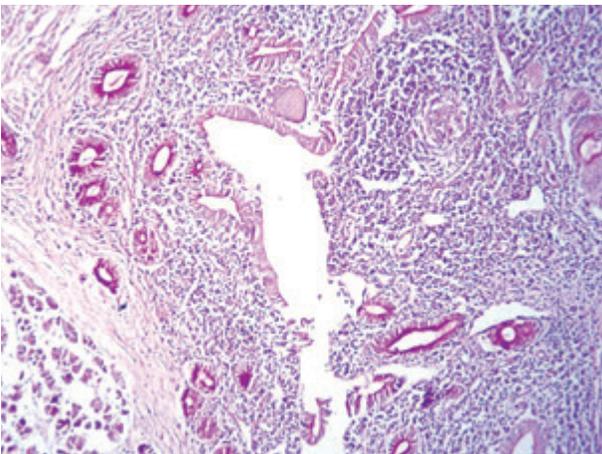


Рис. 10. В поджелудочной железе часть желез протоков с признаками дисплазии и гипертрофии, в них резко снижена и/или отсутствует секреция слизи. PAS-реакция, $\times 100$

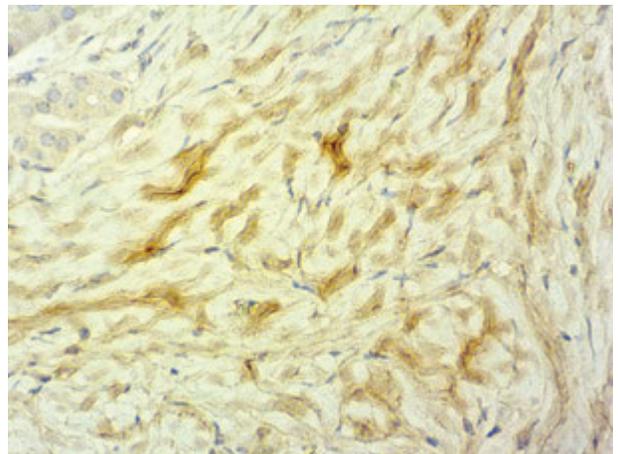


Рис. 11. В участках склероза между железами положительная цитоплазматическая экспрессия (депозиты) IgG4 от ++ до +++.

Иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к IgG4, $\times 400$

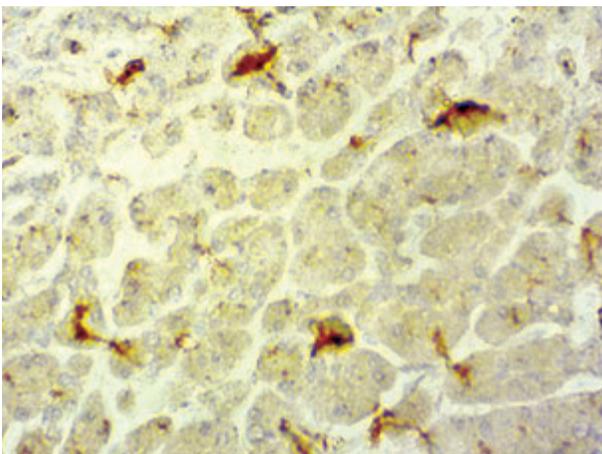


Рис. 12. В середине дольки поджелудочной железы отчетливая положительная экспрессия (депозиты) в отдельных клетках паренхимы, между клетками от ++ до +++.

Иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к IgG4, $\times 400$

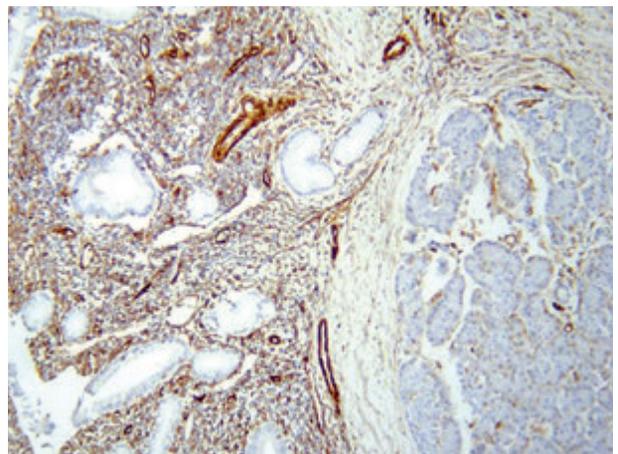


Рис. 13. Положительная экспрессия в участках склероза, клеточных инфильтратах, стенке протоков и очагово между клетками паренхимы в дольках. Иммуногистохимическое исследование с моноклональными антителами к Vimentin, $\times 100$

ческих показателей и, при возможности, результатов ¹³C-триглицеридного дыхательного теста;

- «Урсофальк» по 1 капсуле 3 раза в сутки длительно;
- Метформин в дозе 250 мг/сут под контролем гликемии (при необходимости — увеличение дозы до 500 мг/сут).

Выводы

Из приведенного клинического наблюдения, на наш взгляд, следует, что:

- IgG4-ассоциированная болезнь — это реальность, о которой необходимо знать и помнить всем, кто занимается пациентами с патологией ПЖ и печени;
- в каждом деле нужен профессионал, а в медицине особенно; врачебные ошибки могут повлечь за собой тяжелые последствия и превратить в инвалида молодого работоспособного человека («семь раз отмерь, один раз отрежь»);
- «перед господином Рентгеном (дополнительными методами) нужно снимать шляпу, но не голову» (академик М. М. Губергриц) — см. ошибки выполнения и описания МРТ;

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста — Н. Г.;

сбор и обработка материала — Н. Г., Е. Д., Н. Б., М. И., Е. Г., Ю. Ч.; обзор литературы — А. К.

• консервативное лечение действительно может быть «острее скальпеля хирурга» (академик Б. Е. Вотчал), например, лечение кортикостероидами при АИП;

• иммуномодуляторы следует назначать по строгим показаниям;

• на практике необходимо руководствоваться принципами доказательной медицины и не использовать препараты (в частности, иммуномодуляторы), не имеющие надежной доказательной базы;

• нужно быть «на передовом крае», по крайней мере, в той сфере медицины, которой занимаешься.

В заключение приводим слова выдающегося терапевта, академика Е. М. Тареева: «Изучение редких болезней, как древних, так и особенно новых, представляет большой смысл и интерес». На самом деле, возможно, IgG4-ассоциированная болезнь не такая уж редкая. Следует подробнее изучить ее патогенез и внимательнее присмотреться к пациентам с «индуративными» панкреатитами. Не исключено, что мы стоим на пороге нового этапа не только панкреатологии, но и ревматологии, и внутренней медицины в целом.

Список литературы

1. Буеверов А. О., Кучерявый Ю. А. IgG4-ассоциированная болезнь. — М.: ФортеПринт, 2014. — 128 с.
2. Deshpande V., Zen Y., Chan J. K. et al. Consensus statement on the pathology of the IgG4-related disease // *Mod. Pathol.* — 2012. — Vol. 25, N 9. — P. 1181–1192.
3. Masaki E., Dong L., Kurose N. et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders // *Ann. Rheum. Dis.* — 2009. — Vol. 68. — P. 1310–1315.
4. Okazaki K., Ushida K., Ikeura T., Takaoka M. Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepato-bili-pancreatic system // *J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 48, N 3. — P. 303–314.
5. 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. — Vol. 40, N 3. — P. 352–358.

Н. Б. Губергриц¹, О. О. Дядик², О. Є. Клочков¹,
Н. В. Беляева¹, М. Д. Иванова², К. О. Гінкота³, Ю. Е. Чирков⁴

¹Донецький національний медичний університет, Лиман

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Київ

³Одеський національний медичний університет

⁴Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин, Київ

Клінічне спостереження IgG4-асоційованої хвороби

Наведено загальні уявлення про IgG4-асоційовану хворобу, два типи автоімунного панкреатиту, головні та додаткові гістопатологічні критерії, схему діагностики IgG4-асоційованої хвороби з використанням гістологічних критеріїв. Описано клінічний випадок захворювання із залученням підшлункової залози та жовчних шляхів. Сформульовано висновки з клінічного спостереження.

Ключові слова: автоімунний панкреатит I типу, IgG4, діагностика, імуногістохімія, лікування.

N. B. Gubergrits ¹, Y. A. Dyadyk ², A. Ye. Klochkov ¹, N. V. Byelyayeva ¹,
M. D. Ivanova ², Y. A. Ginkota ³, Y. E. Chirkov ⁴

¹ Donetsk National Medical University, Lyman

² P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

³ Odesa National Medical University

⁴ Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery,

Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

Clinical observation of IgG4-associated disease

The article presents general concepts of the IgG4-associated disease, two types of autoimmune pancreatitis, major and additional histopathological criteria, as well as the diagnostic scheme for IgG4-associated disease with the use of histological criteria. The authors described a clinical case of such disease that involved the pancreas and biliary tract. The conclusions derived from this clinical observation have been worded.

Key words: type I autoimmune pancreatitis, IgG4, diagnostics, immunohistochemistry, treatment.

Контактна інформація

Губерґріц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини №2

E-mail: profnbg@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 29 серпня 2017 р.