

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ IGG4-АССОЦИИРОВАННОГО ПАНКРЕАТИТА

ИСКАКОВА ДИЛЯРА ГАБДРАШИДОВНА, ORCID ID: 0000-0003-3829-5302; заведующая отделением гастроэнтерологии ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7 имени М.Н. Садыкова», Россия, 420103, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54, e-mail: iskhakova_d@mail.ru
СУБХАНГУЛОВА ДИНАРА ОЛЕГОВНА, ORCID ID: 0000-0002-0147-8503; студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49, e-mail: dinara.subkhangulova0404@yandex.ru
САФИНА ДИЛЯРА ДАМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5985-3089; Researcher ID H-6864-2014, RSCI Author ID 758854; старший преподаватель Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: dilyarad04@yandex.ru
ШАЙХУТДИНОВА ЗУЛЬФИЯ АНАСОВНА, ORCID ID: 0000-0002-3457-0138; зам. главного врача по лечебной части ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова», Россия, 420103, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54, e-mail: gkb7@bk.ru
ИБРАГИМОВА ЛИЛИЯ МУХАМАТНУРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-0457-5835; врач-гастроэнтеролог ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7 имени М.Н. Садыкова», Россия, 420103, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54, e-mail: lelik020886@mail.ru
ХАЗОВА ЕЛЕНА ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0001-8050-2892; Scopus Author ID: 57205153574, Resercher ID O-2336-2016, RSCI Author ID 639552, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. профессора С.С. Зимницкого ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бултерова, 49, научный сотрудник УНИЛ «новые профессиональные компетенции по здоровьесбережению» института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: hazova_elena@mail.ru

Реферат. Введение. IgG4-ассоциированный панкреатит – редкое хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующиеся инфильтрацией поджелудочной железы IgG4-клетками и повышением IgG4 в сыворотке крови. **Цель.** Представить клинический случай IgG4-ассоциированного панкреатита. **Материал и методы.** Представлен клинический случай IgG4-ассоциированного панкреатита у мужчины 22-х лет. **Результаты и их обсуждение.** В процессе обследования были исключены: аутоиммунные заболевания печени (ANA, ASMA IgG, LKM-1 IgG – отрицательные, по данным эластографии печени – фиброз 0), первичный склерозирующий холангит (на основании данных магнитно-резонансной холангиопанкреатографии). Размеры поджелудочной железы были увеличены по данным рентгеновской компьютерной томографии: 41,5x29x36,5 мм, дольчатость сглажена; гепатоспленомегалия, внутрибрюшная лимфоаденопатия, малый асцит). На фоне проводимого лечения (месалазин, феррум лек, преднизолон 60 мг внутривенно, с переходом 50 мг в сутки внутрь) отмечалась положительная динамика (температура тела и частота стула нормализовались). **Выводы.** Представленный случай демонстрирует трудности диагностики IgG4-ассоциированных заболеваний. Описанное в работе сочетание язвенного колита и IgG4-ассоциированного панкреатита, еще больше затрудняет дифференциально-диагностический поиск, но в тоже время, не исключает возможную общность патогенеза различных аутоиммунных заболеваний у данной группы пациентов.

Ключевые слова: IgG4-ассоциированные заболевания, IgG4-ассоциированный панкреатит.

Для ссылки. Исхакова Д. Г., Субхангулова Д. О., Сафина Д. Д. и др. Клинический случай IgG4-ассоциированного панкреатита // Вестник современной клинической медицины. –2023. – Т.16, прил.1. – С. 42-48. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16 (suppl.1).42-48.

CLINICAL CASE OF IGG4-ASSOCIATED PANCREATITIS

ISKHAKOVA DILYARA G., ORCID ID: 0000-0003-3829-5302; Head of the Department of Gastroenterology, City Clinical Hospital 7 named after M. N. Sadykov, 54 Chuikova str., 420103 Kazan, Russia, e-mail: iskhakova_d@mail.ru
SUBKHANGULOVA DINARA O., ORCID ID: 0000-0002-0147-8503; Student, General Medicine Faculty, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia, e-mail: dinara.subkhangulova0404@yandex.ru
SAFINA DILYARA D., ORCID ID: 0000-0002-5985-3089; Researcher ID H-6864-2014, RSCI Author ID 758854; Associate Professor at the Department of Internal Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, 18 Kremlevskaya, str., 42008 Kazan, Russia, e-mail: dilyarad04@yandex.ru
SHAYKHUTDINOVA ZULFIYA A., ORCID ID: 0000-0002-3457-0138; Deputy Chief Physician, City Clinical Hospital 7 named after M. N. Sadykov, 54 Chuikova str., 420103 Kazan, Russia, e-mail: gkb7@bk.ru
IBRAGIMOVA LILIYA M., ORCID ID: 0000-0002-0457-5835; Gastroenterologist, City Clinical Hospital 7 named after M. N. Sadykov, 54 Chuikova str., 420103 Kazan, Russia, e-mail: lelik020886@mail.ru
KHAZOVA ELENA V., ORCID ID: 0000-0001-8050-2892; Scopus Author ID: 57205153574, Researcher ID O-2336-2016, RSCI Author ID 639552; Cand. sc. med., Associate Professor at the Department of Internal Medicine named after Prof. S. S. Zimnitsky, Kazan State Medical University, 49 Butlerov str., 420012 Kazan, Russia; Scientific Officer at the Academic and Research Laboratory – Emerging Vocational Competencies in Health Protection of the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, 18 Kremlevskaya str., 420008 Kazan, Russia, e-mail: hazova_elena@mail.ru

Abstract. Introduction. IgG4-associated pancreatitis is a rare chronic autoimmune disease characterized by pancreas infiltration with IgG4 cells and by an increased IgG4 level in blood serum. **Aim.** Present a clinical case of IgG4-associated pancreatitis. **Materials and Methods.** A clinical case is presented, describing IgG4-associated pancreatitis in a 22-year-old male patient. **Results and Discussion.** During the examination, the following conditions were excluded: Autoimmune

liver diseases (ANA, ASMA IgG, LKM-1 IgG – negative, according to liver elastography, fibrosis 0) and primary sclerosing cholangitis (based on magnetic resonance cholangiopancreatography). Pancreas dimensions were enlarged (according to computed tomography: 41.5x29x36.5 mm, smoothed lobulation; hepatosplenomegaly, intraperitoneal lymphadenopathy, and ascites minor). Against the treatment (Mesalazine, Ferrum Lek, and prednisolone 60 mg intravenously, with a transition of 50 mg per day inside), positive changes were noticed (body temperature normalized, daily stool frequency decreased). **Conclusions.** The case presented demonstrates the difficulties in diagnosing IgG4-associated diseases. Combination of ulcerative colitis and IgG4-associated pancreatitis described in this paper further complicates the differential diagnostic search, but at the same time, it does not exclude possible common pathogeneses of various autoimmune diseases in this group of patients.

Keywords: IgG4-associated diseases, IgG4-associated pancreatitis.

For reference: Iskhakova DG, Subkhangulova DO, Safina DD, et al. Clinical case of IgG4-associated pancreatitis. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16 (suppl.1):42-48. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16 (suppl.1).42-48.

Введение. За последние десятилетия увеличилось количество случаев диагностики в клинической практике IgG4-ассоциированных заболеваний (IgG4-A3), представляющих спектр сложных фиброзно-воспалительных заболеваний с многообразными проявлениями, имитирующими злокачественные новообразования, инфекционный или неинфекционный воспалительный процесс. К гистопатологическим изменениям при IgG4-A3 относят лимфоплазмочитарную инфильтрацию, сториформный фиброз и облитерирующий флебит, ассоциированные с повышением инфильтрации *in situ* несущих плазматических клеток IgG4, доля которых превышает 40% всех IgG-продуцирующих В-клеток [1].

К первым описаниям аутоиммунного панкреатита относят публикации Mikulicz J. и соавт. (1892 г.) [2]. В 1961 г. Sarles H. и соавт. сформулировали: «первичный воспалительный склероз поджелудочной железы (ПЖ), протекающий с гипергаммаглобулинемией и развивающийся, по-видимому, вследствие аутоиммунизации» [3], в 1995 г. Yoshida K. с соавт. была предложена концепция аутоиммунного панкреатита (АИП) [4]. Kamisawa T. и соавт. (2003 г.) проанализировав сопутствующие состояния у 21 пациента с панкреатитом, применили термин «IgG4-ассоциированное заболевание», предположив, что многогранные поражения органов аутоиммунного генеза [5]. Дальнейшие исследования свидетельствуют о поражении у пациентов с АИП слюнных желез, щитовидной железы, легких, печени и почек [6].

Заболеваемость АИП варьирует от 4,8-5,8% (0,71 случая на 100 тысяч населения) [7] до 5-7% и 3-11% [8, 9], при этом АИП у мужчин диагностируется в 1,5-2 раза чаще чем у женщин, преимущественно достигнув возраста 40-45 лет.

Для верификации АИП необходима комплексная оценка клинических, рентгенологических, серологических и патологических данных. Natanjo H. и соавт. сообщают о высокой чувствительности (95%) и специфичности (97%) определения уровня IgG4 в сыворотке для диагностики АИП [10]. IgG4-A3 может диагностироваться при превышении уровня IgG4 в сыворотке 110 мг/дл (в норме у взрослых < 86,5 мг/мл) в сочетании с многообразными клиническими полиорганными проявлениями, такими как панкреато-гепатобилиарное воспаление слюны / без увеличения слюны / слезной железы [11]. Ряд авторов также указывают на диагностическую цен-

ность определения концентрации IgG4 в сыворотке крови для выявления мультифокального АИП [12]. В то же время Ghazale A. и соавт., исследовав уровень IgG4 у 510 пациентов с заболеваниями ПЖ, в т.ч. у 45 пациентов с АИП сообщают, что умеренное (<2-кратное) повышение уровня IgG4 в сыворотке крови наблюдается у 10% пациентов без АИП, включая рак ПЖ, и не может использоваться для дифференциальной диагностики АИП и рака ПЖ [13].

Deheragoda MG и соавт. выявили увеличение IgG4+ плазматических клеток в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта у пациентов с АИП и предположили перспективность иммуноокрашивания пораженной ткани на IgG4 при наличии клинических проявлений [14]. В другом исследовании сообщается о возможности верификации диагноза АИП по IgG4-иммуноокрашиванию образцов биопсии из большого сосочка двенадцатиперстной кишки (ДПК) [15]. Однако небольшое количество пациентов вышеприведенных исследований ограничивает возможность обобщения этих результатов.

Наиболее часто выполняемым неинвазивным методом оценки как панкреатических, так и экстрапанкреатических проявлений у пациентов с подозрением на АИП является компьютерная томография [16], визуализирующая диффузное (чаще при АИП 1 типа) или (поли-) очаговое (при АИП 2-го типа) увеличение ПЖ, с утратой нормальной ее дольчатой структуры («колбасовидная» форма) [17].

Золотым стандартом в диагностике IgG4-A3 является иммуногистохимическое исследование пораженного участка ПЖ, однако, не всегда доступное в реальной клинической практике [18].

Международными консенсусными диагностическими критериями выделяют два типа АИП (АИП-1 и АИП-2), различающиеся с точки зрения эпидемиологии, патогенеза, гистологической картины и естественной истории, однако оба хорошо отвечают на терапию стероидными препаратами [19].

Аутоиммунный панкреатит типа 1 (АИП-1) называемый также лимфоплазмочитарным склерозирующим панкреатитом характеризуется аутоиммунным IgG4-опосредованным полиорганным поражением, чаще наблюдается у мужчин старше 50 лет [20]. Аутоиммунный панкреатит типа 2 (АИП-2) также называемый идиопатическим протоковым центрическим панкреатитом – специфическое заболевание ПЖ, не ассоциированное с IgG4, в ряде случаев сочетающееся с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК) [19].

Цель. Представить клинический случай IgG4-ассоциированного панкреатита.

Материал и методы. Представлен и проанализирован клинический случай IgG4-ассоциированного панкреатита у мужчины 22-х лет. Пациент Х. добровольно подписал информированное согласие на обследование и дал разрешение на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

Результаты.

Пациент Х. мужского пола в возрасте 22 лет, находился на стационарном лечении с 22 по 28 марта 2022 г. в гастроэнтерологическом отделении ГАУЗ ГKB №7 с диагнозом: «IgG4 ассоциированная болезнь (аутоиммунный панкреатит, эрозивный колит?). Язвенный колит (ЯК), тотальное поражение толстого кишечника, обострение легкой степени тяжести. Портальная гипертензия, малый асцит. *Clostridium difficile* ассоциированный колит в июне 2021г. (терапия метронидазолом, ванкомицином). Язвенная болезнь ДПК, вне обострения. Хронический гастрит, ассоциированный с *H. pylori* вне обострения (эрадикация *H. pylori* в ноябре 2021г.). Анемия лёгкой степени смешанной этиологии (железодефицитная анемия+анемия хронического заболевания) в анамнезе».

На момент госпитализации пациент Х., 2000 г.р., отмечал следующие **жалобы**: стул 2-3 раза в сутки, стул оформленный без патологических примесей, боли в животе не беспокоили, прибавка в весе с 64 до 72 кг. Аппетит сохранен, температура тела в норме.

С июля 2021 г. стал отмечать стул кашицеобразной консистенции с примесью слизи и крови до 5 раз в сутки, снижение массы тела на 8 кг за 4 месяца (июль-ноябрь 2021г.), подъем температуры тела до 37,7°C. Появление вышеописанных жалоб связывает с несколькими курсами приема антибактериальных препаратов во время службы в армии. Консультирован гастроэнтерологом (27.07.2021г), был поставлен диагноз «язвенный колит (ЯК)?». По данным фиброколоноскопии (ФКС) от 29.07.2021г.: типичная картина ЯК, стадии обострения с преобладанием эрозивных изменений, фаза выраженной активности воспалительного процесса. В заключении биопсии: гистокартина воспалительных и эрозивных изменений соответствует диагнозу ЯК. Пациенту Х. было рекомендовано принимать месалазин 3600 мг в сутки. В анализе кала (09.08.2021г.) выявлен токсин *B Clostridium difficile*. К лечению был добавлен метронидазол 1500 мг в сутки. При повторном анализе кала (22.10.2021г.) были обнаружены токсины А и В *Clostridium difficile*, лечение было скорректировано: ванкомицин, мезим форте, смекта, бифиформ. В анализе кала от 11.11.2021г. токсин *Clostridium difficile B* в кале не обнаружен.

Проходил обследование и лечение в гастроэнтерологическом отделении ГАУЗ ГKB№7 г. Казани 16.11.2021 по 30.11.2021 г. с диагнозом «язвенный колит, тотальное поражение толстого кишечника, впервые выявленная атака легкой степени тяжести. *Clostridium difficile* ассоциированный колит. Язвенная болезнь ДПК, активная стадия, на задней стенке

язва 10x15 мм с исходом в рубцевание, впервые выявленная. Хронический гастрит, ассоциированный с *H. pylori* обострение. Реактивный панкреатит. Анемия легкой степени тяжести смешанной этиологии (железодефицитная + анемия хронического заболевания)». Амилаза мочи (22.11.2021г.) – 736,4 Ед/л. Проведенный скрининг на инфекции не обнаружил: реакция микропреципитации (03.11.2021г.), ВИЧ-инфекция (03.11.2021г.), HBsAg, антиВГС (05.11.2021г.).

Комплекс инструментальных исследований включал ФКС, эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенографию.

По данным ФКС от 19.11.2021г.: Эндоскопическая картина язвенного колита с тотальным поражением толстого кишечника, стадия умеренной активности. На биопсии (22.11.2021г.): Диффузная воспалительная инфильтрация слизистой с участками повреждения поверхностного эпителия и частичной потерей бокаловидных клеток; Крипт-абсцессы; нарушение архитектоники крипт. При ЭГДС (17.11.2021г.) выявлены: Язвенная болезнь ДПК, активная стадия. *H. pylori* тест обнаружены. По данным биопсии на целиакию атрофия ворсинок не обнаружена. Количество межэпителиальных лимфоцитов менее 30 на 100 эпителиоцитов. По Марш стадия 0;

На УЗИ от 17.11.2021 г.: эхографические признаки изменений эхоструктуры печени (гепатоз); хронический холецистит вне обострения, изменения эхоструктуры ПЖ неспецифического характера. На УЗИ лимфатических узлов от 26.11.2022г. эхографических признаков очаговой патологии не выявлено.

Рентгеноскопия (23.11.2021г.): Язвенная болезнь ДПК (язва луковицы ДПК Рентгенологическая картина выраженного колита.

Проведено лечение: месалазин, феррум лек, омега-3, 20 мг, амоксицилин, кларитромицин. После выписки принимал месалазин 3600 мг, закончил курс эрадикации 7.12-8-12.2021 (ингибиторы протонной помпы, денол, амоксициллин, кларитромицин). После окончания курса антибактериальной терапии, через 6-7 дней произошло ухудшение самочувствия в виде возникновения боли в желудке (по визуальной аналоговой шкале 8-9 б), повышения температуры тела до 38,2°C, диареи до 10 раз в сутки с примесью крови, похудание на 5 кг в неделю, выраженная слабость, снижение аппетита. Выявлено увеличение лейкоцитов крови – 15,42*10⁹/л, С-реактивного белка (СРБ) (18.12.2021г.) 127 мг/л. Пациент Х. был госпитализирован с 20 по 30.12.2022г. с диагнозом: «IgG4 ассоциированная болезнь (аутоиммунный панкреатит, эрозивный колит?). Язвенный колит тотальное поражение толстого кишечника обострение средней степени тяжести. Портальная гипертензия, малый асцит. *Clostridium difficile* ассоциированный колит в июне 2021г (терапия метронидазолом, ванкомицином). Язвенная болезнь ДПК, вне обострения. Хронический гастрит, ассоциированный с *H. Pylori*, обострение (эрадикация в ноябре 2021 г). Анемия легкой степени тяжести смешанной этиологии (железодефицитная + анемия хронического заболевания)».

За время лечения проведен комплекс обследования:

Лабораторные исследования (20.12.2021г) включали копрограмму: лейкоциты 5-6, эритроциты 0.; кал на скрытую кровь отрицательный; гельминтов не обнаружено. В анализе кала от 21.12.2021г. токсины А и В *Clostridium difficile* не обнаружены. SARScoronavirus 2 РНК (20.12.2021г.) не обнаружено. HBsAg, антиВГС отрицательно от 21.12.2021г. Выявлено более чем 2-х кратное превышение значения аутоантител уровня IG4 (24.12.2021 г.) – 2,66 г/л при норме 0,1-1,3 г/л.

По данным ЭГДС от 21.12.2021г.: Пищевод – свободно проходим на всем протяжении, слизистая н/З гиперемирована, Z линия в анатомической кардии на 10 мм. Кардиальный жом – гипотоничный, смыкается, рефлюкс. Желудок – натощак в полости содержит умеренное количество слизи, складки при инсультации свободно расправляются. Слизистая гиперемирована, отечна. Привратник – свободно проходим. Луковица ДПК. – слизистая гиперемирована, отечна, в просвете желчь. Заключение: Рефлюкс-эзофагит. Гастродуоденит. Язвенная болезнь ДПК в стадии рубца, рубцовая деформация луковицы.

На рентгеновской компьютерной томографии (23.12.2021г.): Воротная вена до 17 мм, селезеночная вена до 9,5 мм, верхняя брыжеечная вена до 12,9 мм. Левая почечная вена до 19,4 мм. Расширенные, извитые вены парагастрально, парааортально, параумбиликально. Поджелудочная железа увеличена, размерами в области головки до 41,5 мм, тела до 29 мм, хвоста до 36,5 мм, дольчатость сглажена, контуры нечеткие, правильного положения. Заключение: гепатоспленомегалия, портальная гипертензия с множественными извитыми венозными коллатеральями, панкреатит, забрюшинная и внутрибрюшная лимфаденопатия, малый асцит.

При УЗИ от 24.12.2022 г. признаков тромбоза воротной и селезеночной вен не выявлено.

Проведено лечение: месалазин, ферум лек, омепразол 20 мг, преднизолон 60 мг внутривенно, флорсан.

После выписки принимал: преднизолон по схеме, месалазин 3600 мг, омепразол 20 мг, препараты железа, кальций, микразим.

После дополнительного амбулаторного обследования пациента Х. был повторно консультирован гастроэнтерологом (24.02.2022г.), по рекомендации которого был госпитализирован 22.03.2022г. для динамического наблюдения.

Анамнез жизни. Анамнез жизни, наследственность без особенностей.

Объективное исследование:

Состояние пациента удовлетворительное, сознание ясное. Рост 176 см, вес 72 кг. Индекс массы тела – 32,2кг/м². Кожные покровы физиологической окраски, влажные, чистые, тургор кожи в норме. Подкожная жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Отеков, пастозности нет. Периферические лимфатические узлы не пальпируются, безболезненные. Мышечная система развита

нормально, тонус нормальный, болезненности нет. Костно-суставная система без видимых деформаций, болезненности.

Дыхательная система. Носовое дыхание свободное, зев не гиперемирован, чистый. Грудная клетка нормостенической формы, болезненности нет. При перкуссии над легкими звук легочной, границы в норме. При аускультации дыхание нормальное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 16 в минуту.

Сердечно-сосудистая система. Границы сердца в пределах нормы, тоны ясные, ритмичные, шумов нет, частота сердечных сокращений 85 в минуту, артериальное давление 110/60 мм рт. ст.

Пищеварительная система. Язык влажный, равномерно обложен белым налетом. Живот правильной формы, не вздут, участвует в акте дыхания. При пальпации мягкий, не напряжен, болезненный в области эпигастрия. Непроизвольно напрягает мышцы при пальпации. Умеренно болезненный в левой подвздошной, левой боковой и околопупочной областях. Симптом раздражения брюшины нет. Печень не увеличена, размеры по Курлову 9х8х7см. Край печени у края реберной дуги, ровный, безболезненный, острый, мягкий. Перкуторные размеры селезенки 10х4см, при пальпации не определяется, край безболезненный. Стул: нормальный, без патологических примесей. Пальцевое ректальное исследование – без особенностей.

Мочевыделительная система: диурез адекватный. Симптом поколачивания отрицательный.

Лабораторные исследования в динамике приведены в *таблице 1*.

Пациенту Х. для исключения аутоиммунного поражения печени был проведен широкий спектр иммунологических исследований: ANA screen (антитела к ядерным антигенам) от 11.01.2022 – 0,41 (реф значение 0-1)-отрицательно; антитела к гладким мышцам (ASMA) от 12.01.2022г. Ig G <40 (норма <40), аутоантитела к микросомам печени и почек (LKM – 1) от 12.01.2022г. IgG 0.16 КП (менее 1,0 - отр). Иммуноблот от 28.01.2022 не выявил антител к антигенам аутоиммунной патологии печени (SLA/LP, LC-1,LKM-1, M2-3E, Sp-100,PML,gp210,PDC-AMA-M2,SSF/Ro-52).

Фиброскан от 22.02.2022 г- стадия фиброза F0.

Лабораторное исследование не выявило антигенов к гепатиту В и С HBsAg, антиВГС от 23.03.2022.

Альфа амилаза крови (5.01.2022г.) 102,8 ед/л (0-100 ед/л), ферритин (07.01.2022г.) 22,9 мкг/л (20-250 мкг/л), СРБ (07.01.2022г.) 0,3 мг/л (0-5 мг/л), кальпротектин (07.01.2022г.) 819 мкг/л (0-50 мкг/л), амилаза мочи (07.01.2022г.) 902 ед/л (0-491 ед/л). Панкреатическая эластаза в кале (07.01.2022г.) 338,14мкгЭ/г. – нормальная функция.

Д димер (20.01.2022г.) 574 нг/мл (0-255 нг/мл).

По данным магнитно-резонансной холангио-панкреатографии от 22.01.2022 г.: размеры ПЖ головка 31 мм, тело 18 мм, хвост 20 мм. Положение и внутреннее строение не изменены. На момент исследования достоверных данных за первичный склерозирующий холангит не выявлено.

Динамика лабораторных параметров крови пациента X

Table 1

Dynamics of laboratory parameters of patient X's blood

Лабораторный параметр	Референсные значения	17.11.2021	2.11.2021	20.12.21	30.12.21	22.03.22
Гемоглобин, г/л	120-165	118	128	120,0	116,0	160
Эритроциты, *10 ¹² /л	3,5-4,8	4,72	5,07	4,8	4,68	5,7
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	4,0-9,0	10,3	12,36	14,86	13,34	10,53
Лейкоцитарная формула		л – 23,1 м – 7,2 б – 0,6 э – 4,0 н – 65,1	л – 17,6 м – 1 б – 0,3 э – 3,2 н – 69,8	л – 15,5 м – 7,8 б – 0,3 э – 2,1 н – 74,3	л – 24 м – 6 б – 0 э – 0 н – 70	л – 37,7 м – 8 б – 0,3 э – 1 н – 53
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	180-350	496	413	500,0	562,0	273
СОЭ, мм/час	0-20	33	45	86,0	68,0	
Общий белок, г/л	66-83	73,2		77,1		73,6
Альбумин, г/л	35-52	38,4		38,4		39,5
Кальций общий, ммоль/л	2,20-2,65	2,25		2,24		2,37
Сывороточное железо, мкм/л	12,5-32,2	5,2		1,7	5,4	16,8
СРБ, мг/л	0-5,00	2,1		104,7	2,9	0,3
Протромбиновое время, сек	9,4-12,5	13,2		15,9		12,9
Протромбиновый индекс, %	70,0-140,0	74,0		59,0		78
МНО	0,85-1,15	1,21		1,46	1,26	1,18
Фибриноген расчетный, г/л	2,4-5,0	4,4			4,3	3,0
Альфа-амилаза, Ед/л	20-1000	114,4	219,2	421,8	111,5	126,2
Амилаза мочи, Ед/л	0-490	736,4		2687,1	1440,2	706,0

Примечание: СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; МНО – международное нормализованное отношение; Лейкоцитарная формула: л – лимфоциты, м – моноциты, э – эозинофилы, н – нейтрофилы, б – базофилы.

ЭГДС от 23.03.2022 Гастродуоденит. Язвенная болезнь ДПК в стадии ремиссии. Цитологическое исследование на *H. pylori*, отрицательный результат.

УЗИ от 23.03.2022 эхографические признаки изменений эхоструктуры печени (начальные проявления гепатоза), хронический холецистит вне обострения, изменений эхоструктуры ПЖ неспецифического характера.

При видеокколоноскопия с осмотром терминального отдела подвздошной кишки от 24.03.2022 визуализировалась эндоскопическая картина колита (проктита) в стадии минимальной активности. При биопсии: слабая диффузная воспалительная инфильтрация слизистой с участками повреждения поверхностного эпителия. Очаговая гиперплазия слизистой. Нарушение архитектоники крипт.

Денситометрия от 28.03.2022 норма

Проведено лечение месалазин 3600 мг, омега-3 20 мг.

Обсуждение. Многообразие локализаций IgG4-A3 предполагает комплексный анализ данных клинического, иммунологического и рентгенологического обследования пациента [21, 22], однако разработка орган-специфических критериев на сегодняшний момент затруднительна, в связи с чем диагностика IgG4-A3 базируется на 3-х универсальных критериях Н. Умеһага и соавт. [23]: 1) клинический (узловое / диффузное увеличение органа); 2) серологический (повышение в сыворотке крови концентрации IgG4); 3) гистологический (характерные гистологические признаки и гиперсекреция IgG4 в ткани). У пациента X. имеется 2 критерия из 3-х. Гистологическое исследование

не проводилось в связи с недоступностью данного метода в рутинной практике настоящего лечебного учреждения.

В процессе обследования пациента X. в течение 8 месяцев были исключены: аутоиммунные заболевания печени (ANA, ASMA IgG, LKM-1 IgG – отрицательные, по данным эластографии печени – фиброз 0), первичный склерозирующий холангит (по магнитно-резонансной холангиопанкреатографии). Поджелудочная железа увеличена (РКТ: 41,5x29x36,5 мм, долятость сглажена; гепатоспленомегалия, внутрибрюшная лимфоаденопатия, малый асцит).

На фоне проводимого лечения (месалазин, феррум лек, преднизолон 60 мг внутривенно, с переходом 50 мг в сутки внутрь) пациент отмечал улучшение самочувствия: температура тела и частота стула в сутки нормализовались. Согласно данным литературы, на фоне терапии глюкокортикостероидами у пациентов IgG4-A3 отмечается положительная динамика клинических, биохимических показателей, радиологических и морфологических признаков, что наблюдалось и у нашего пациента X. Наличие положительного ответа на терапию глюкокортикостероидами также может служить подтверждением наличия у пациента аутоиммунной патологии ПЖ частности IgG4-A3. По данным исследователей Японии частота ремиссий у пациентов с АИП, получавших стероиды, составила 98% (n=563) [24]. Дополнительное многоцентровое исследование, включающее 10 разных стран и включающее 1064 пациента с обоими подтипами АИП (978 пациентов с типом 1 и 86 пациентов с типом 2), которые полу-

чали лечение глюкокортикостероидами, достигло уровня ремиссии 99% и 92% у пациентов с типом 1 и типом 2 соответственно [25].

Ряд авторов сообщают об ассоциации ВЗК и АИП [26–28]. Так, Zamboni G. и соавт. выявили высокую распространенность ВЗК с АИП и продемонстрировали частую ассоциацию идиопатического протокол-деструктивного панкреатита и гранулоцитарного поражения эпителия с ВЗК [29]. Данная ассоциация наблюдалась и у нашего пациента, однако, количество аналогичных клинических случаев, описанных в литературе весьма ограничено. Предполагается, что в основе общности этих заболеваний может лежать общий иммуноопосредованный механизм. Однако, потенциально возможное наличие патогенетической общности этих заболеваний остается перспективой дальнейших изысканий.

Примечательно, что по имеющимся ограничен-ным данным наличие ВЗК, по-видимому, не является фактором риска более агрессивного естественного течения IgG4-АЗ. В то же время нельзя исключить при наличии одного из данных аутоиммунных заболеваний, повышение риска развития другого, что необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики как заболеваний ПЖ, так и заболеваний кишечника.

Выводы. Эффективность терапии IgG4-АЗ обусловлена в том числе и своевременностью диагностики, которая затруднена вследствие фенотипического разнообразия и переменных диагностических критериев. Важным аспектом признается отсутствие оптимального, научно обоснованного подхода к выбору лечения IgG4-АЗ ввиду отсутствия рандомизированных исследований. В настоящее время терапия IgG4-АЗ отличается в разных странах и зависит от вовлеченных органов и специальности врача. Представленный случай демонстрирует трудности диагностики IgG4-АЗ. Описанное сочетание ЯК и IgG4-АП, еще больше затрудняет дифференциально-диагностический поиск, но тоже время, не исключает общность патогенеза аутоиммунной патологии у данных пациентов.

Прозрачность исследований. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Della-Torre E, Lanzillotta M, Doglioni C. Immunology of IgG4-Related Disease. Clin. Exp. Immunol. 2015; 181: 191. DOI: 10.1111/cei.12641
2. Mikulicz J Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen und Mundspeicheldrüsen. Stuttgart: Beitr z Chir Feerschr f Theodor Billroth, 1892. Pp. 610-630.
3. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas - an autonomous pancreatic disease? Am J Dig Dis. 1961; 6: 688-98. DOI: 10.1007/BF02232341
4. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci. 1995; 40 (7): 1561-8. DOI: 10.1007/BF02285209
5. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease. Am J Gastroenterol. 2003; 98(12): 2811–2812. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.08758.x
6. Zen Y, Nakanuma Y IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. Am J Surg Pathol. 2010; 34(12):1812–1819. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181f7266b
7. Chari ST, 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. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181e4d9e5
8. Kim KP, Kim MU, Song MH, et al. Autoimmune chronic pancreatitis // Am J Gastroenterol. 2004; 99: 1605-1616. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30336.x
9. Nishimori I, Tomakoshi A, Olsuki MJ Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. Gastroenterology. 2007; 42 (18): 6-8. DOI: 10.1007/s00535-007-2043-y
10. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med. 2001; 344: 732-738. DOI: 10.1056/NEJM200103083441005
11. Hsieh SC, Shen CY, Liao HT, et al. The Cellular and Molecular Bases of Allergy, Inflammation and Tissue Fibrosis in Patients with IgG4-related Disease. Int J Mol Sci. 2020;21(14):5082. DOI: 10.3390/ijms21145082
12. Huang XM, Shi ZS, Ma CL. Multifocal autoimmune pancreatitis: A retrospective study in a single tertiary center of 26 patients with a 20-year literature review. World J Gastroenterol. 2021;27(27):4429-4440. DOI: 10.3748/wjg.v27.i27.4429
13. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. Am J Gastroenterol 2007; 102: 1646-1653. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01264.x
14. Deheragoda MG, Church NI, Rodriguez-Justo M, et al. The use of immunoglobulin g4 immunostaining in diagnosing pancreatic and extrapancreatic involvement in autoimmune pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 1229-1234. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.04.023
15. Kamisawa T, Tu Y, Nakajima H, Egawa N, et al. Usefulness of biopsy of the major duodenal papilla to diagnose autoimmune pancreatitis: a prospective study using IgG4-immunostaining. World J Gastroenterol 2006; 12: 2031-2033. DOI: 10.3748/wjg.v12.i13.2031
16. Lee S, Kim JH, Kim SY, et al. Comparison of diagnostic performance between CT and MRI in differentiating non-diffuse-type autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma. Eur Radiol. 2018; 28: 5267–5274. DOI: 10.1007/s00330-018-5565-1
17. Lohr JM, 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. DOI: 10.1177/2050640620934911
18. Румянцев П.О., Чухачева О.С., Козлов И.Г., и др. IgG4-ассоциированные заболевания в эндокринологии // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 6,

- №2. – С. 24–32. [Rumyantsev PO, Kozlov IG, Kolpakova EA, et al. IgG4-assotsirovannyye zabolevaniya v endokrinologii [IGG4-related diseases in endocrinology]. Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]. 2020;66(2):24-32 (in Russ)]. DOI: [10.14341/probl12285](https://doi.org/10.14341/probl12285)
19. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011; 40: 352–358. DOI: [10.1097/MPA.0b013e3182142fd2](https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182142fd2)
 20. Khandelwal A., Inoue D., Takahashi N. Autoimmune Pancreatitis: An Update. *Abdom. Radiol*. 2020; 45: 1359–1370. DOI: [10.1007/s00261-019-02275-x](https://doi.org/10.1007/s00261-019-02275-x)
 21. Сокол Е.В. IgG4-связанное заболевание: что мы знаем 20 лет спустя // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92 (5). – С.104–109. [Sokol YeV. IgG4-svyazannoye zabolevaniye: chto my znayem 20 let spustya. [IgG4-related disease: what do we know 20 years later]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive]. 2020; 92 (5): 104–109. (in Russ)]. DOI: [10.26442/00403660.2020.05.000632](https://doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000632)
 22. ZS, Perugino C, Matza M, et al. Immunoglobulin G4-related Disease. *Clin Chest Med*. 2019; 583-97. DOI: [10.1016/j.ccm.2019.05.005](https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.05.005)
 23. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol*. 2012; 22(1): 21-30. DOI: [10.1007/s10165-011-0571-z](https://doi.org/10.1007/s10165-011-0571-z)
 24. Youssef N, Petitjean B, Bonte H, et al. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis: a histological, immunohistochemical and in-situ apoptosis study of 18 cases. *Histopathology* 2004; 44 (5): 453-61. DOI: [10.1111/j.1365-2559.2004.01862.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2004.01862.x)
 25. Fujimoto T, Imaeda H, Takahashi K, et al. Eotaxin-3 (CCL26) Expression in Human Pancreatic Myofibroblasts. *Pancreas*. 2016; 45 (3): 420-4. DOI: [10.1097/MPA.0000000000000480](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000480)
 26. Almeida P, Almeida C, Gompertz M, Berger Z. Association between autoimmune pancreatitis and ulcerative colitis: a report of 12 patients. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020; 112(9): 682-687. DOI: [10.17235/reed.2020.6677/2019](https://doi.org/10.17235/reed.2020.6677/2019)
 27. Nikolic S, Lanzillotta M, Panic N, et al. Unraveling the relationship between autoimmune pancreatitis type 2 and inflammatory bowel disease: Results from two centers and systematic review of the literature. *United European Gastroenterol J*. 2022;10(5):496-506. DOI: [10.1002/ueg2.12237](https://doi.org/10.1002/ueg2.12237)
 28. Conti Bellocchi MC, Marconato E, Lamona-ca L, et al. The features and clinical outcomes of inflammatory bowel disease associated with autoimmune pancreatitis: A greater awareness is needed. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(4):e28602. DOI: [10.1097/MD.00000000000028602](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028602)
 29. Zamboni G, Luttges J, Capelli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004; 445: 552-563. DOI: [10.1007/s00428-004-1140-z](https://doi.org/10.1007/s00428-004-1140-z)