



## ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И КРИТЕРИИ РЕМИССИИ ПРИ АУТОИММУННОМ ПАНКРЕАТИТЕ

*Винокурова Л. В., Дубцова Е. А., Быстровская Е. В., Орлова Ю. Н., Агафонов М. А.*

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

*Винокурова Людмила Васильевна*

*E-mail: vinokurova52@mail.ru*

### РЕЗЮМЕ

Представлено клиническое наблюдение больной 56 лет, страдающей хроническим аутоиммунным панкреатитом, хроническим рецидивирующим холангитом в течение 3 лет. Продемонстрированы трудности постановки диагноза на раннем этапе заболевания, особенности его течения, последовательность лечения больной и сложности подбора терапии для достижения ремиссии заболевания.

**Ключевые слова:** аутоиммунный панкреатит; холангит; ремиссия; стероидная терапия; азатиоприн.

### SUMMARY

A clinical observation of patients 56 years old, suffering from chronic autoimmune pancreatitis, chronic recurrent cholangitis within 3 years. Demonstrated the difficulties of diagnosis on early stage of the disease, features of its course, the sequence of treatment and selection of therapy to achieve remission.

**Keywords:** autoimmune pancreatitis, cholangitis, remission, steroid therapy, azathioprine.

**А**утоиммунный панкреатит (АИП) — воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ) с характерными клиническими, радиологическими, серологическими, гистологическими особенностями, в патогенез которого вовлечены аутоиммунные механизмы. АИП в настоящее время чаще всего рассматривается в составе системной патологии, а именно IgG<sub>4</sub>-связанной склерозирующей болезни, которая проявляется АИП, склерозирующим холангитом, холециститом, сиалоденитом, забрюшинным фиброзом, тубулоинтерстициальным нефритом, интерстициальной пневмонией, простатитом, воспалительными псевдоопухолями и лимфоаденопатией, ассоциированными с повышением титра IgG<sub>4</sub> [1–3].

Особенности клинической картины этого заболевания схожи с таковой при раке ПЖ, что требует проведения дифференциальной диагностики между этими заболеваниями. Установление правильного диагноза принципиально важно, так как АИП в отличие от рака ПЖ — процесс обратимый, а лечение может быть эффективным при применении

стероидных препаратов. Ретроспективный анализ демонстрирует выполнение панкреатодуоденальных резекций у больных АИП в связи с подозрением на опухоль ПЖ. В США, например, ретроспективно, по результатам гистологических исследований после резекции ПЖ, АИП был выявлен в 10–11% случаев [2; 4].

Локальные поражения при АИП, по данным компьютерной томографии (КТ), представлены гиподенсной или изоденсной зоной, локализующейся преимущественно в головке ПЖ. При контрастировании такие участки медленно повышают плотность и мало отличаются от рака [5]. Хирургическое лечение выполняется, потому что полностью невозможно исключить опухоль ПЖ или желчевыводящих путей. Анализ данных зарубежных клиник и института хирургии имени А. В. Вишневского показал, что все резекции ПЖ, выполненные по поводу АИП, сопровождались большей технической сложностью, кровопотерей, продолжительностью и большим числом осложнений по сравнению с операциями по поводу рака ПЖ [6; 7].

В 2001 году АИП был включен в классификацию хронического панкреатита TIGAR-O, в 2007 году — M-ANNHEIM отдельным пунктом, так как имеет отличия по этиологии, течению и прогнозу от других форм панкреатитов [8; 9]. Японским панкреатическим обществом, клиникой Мейо, корейскими панкреатологами были предложены диагностические критерии АИП. Во многих странах чаще используют критерии HISORT (Histology — гистология, Imaging — визуализация, Serology — серология, Other organ involvement — вовлечение других органов, Response to corticosteroid therapy — ответ на терапию стероидами), предложенные клиникой Мейо. Последний пересмотр осуществлялся в 2009 году [2; 10].

Естественное течение и долгосрочный прогноз пока недостаточно изучены. Н. М. Kim и соавт. (2010) на основании анализа данных литературы за последние 10 лет предложили разделить ремиссии АИП на 5 категорий:

- 1 — симптоматические,
- 2 — серологические,
- 3 — радиологические,
- 4 — гистологические,
- 5 — функциональные.

При симптоматической ремиссии происходит разрешение механической желтухи, абдоминального болевого синдрома. Серологическая ремиссия означает нормализацию сывороточного уровня IgG или IgG4. При кортикостероидной терапии уровень IgG4 снижается у всех пациентов, но не всегда возвращается к нормальному уровню. При радиологической ремиссии уменьшаются размеры ПЖ и нерегулярное сужение главного панкреатического протока. Гистологическое исследование практически не проводится для оценки ремиссии в клинических условиях. При функциональной ремиссии происходит восстановление экзокринной и /или эндокринной функций ПЖ. Клиническая полная ремиссия включает симптоматическую, серологическую и радиологическую. Неполная ремиссия означает только 1 или 2 из этих категорий. Частичная ремиссия означает собой частичную нормализацию каждой категории [11–15]. Кортикостероидные препараты при АИП считаются терапией первой линии. Доза и длительность приема различна в клинических центрах, так как протокол лечения не нормирован. Доза от 30 до 40 мг в сутки в течение 1 месяца практически стала стандартом для индукции ремиссии АИП. Симптоматическая ремиссия может наблюдаться в течение 2–3 недель, а достижение серологической и радиологической ремиссий занимает от нескольких недель до месяцев. При неэффективности кортикостероидной терапии в терапии АИП применяются иммунодепрессанты [16].

Итак, АИП является сложно диагностируемым и тяжело протекающим заболеванием ввиду малой его изученности.

В данной публикации представляем случай трехлетнего наблюдения за больной, страдающей АИП, наглядно демонстрирующий трудности диагностики и лечения.

Больная Г., 56 лет, обследовалась в отделении патологии поджелудочной железы ЦНИИГ в 2009, 2010, 2011 гг. Последняя госпитализация с 29.03 по 12.04.2012.

Из анамнеза известно, что больна с января 2009 года, когда впервые появились постоянные неинтенсивные боли в правом подреберье, слабость. К апрелю 2009 года отметила уменьшение массы тела на 10 кг, появление тошноты, горечи во рту, периодическую рвоту съеденной пищей, усиление слабости, в связи с чем была госпитализирована в ЦКБ МП Святителя Алексия. По данным УЗИ выявлено диффузное увеличение размеров ПЖ: 40–25–30 мм, умеренное расширение внутрипеченочных протоков, утолщение стенок желчного пузыря до 6 мм. В биохимическом анализе крови обращало внимание повышение аминотрансфераз до 9–10 норм. На основании проведенных исследований был установлен диагноз: обострение хронического панкреатита.

В мае 2009 года появилась желтушность кожных покровов и склер, и больная вновь была госпитализирована. Учитывая неэффективность проводимой терапии, 20.05.09 больной выполнена операция — формирование холцистоэнтероанастомоза и энтероэнтероанастомоза. В биохимическом анализе билирубин снизился с 216,1 мкмоль/л (прямой 108,7) до 70,4 (прямой 33,9), АЛТ — с 137 ед/л до 79, АСТ — с 104 ед/л до 55.

После выписки у больной сохранялась желтуха, кожный зуд, слабость. 29.07.09 госпитализирована в Институт хирургии имени А. В. Вишневского. В анализе крови обращал внимание лейкоцитоз до  $22,5 \cdot 10^9$ /л, увеличение СОЭ до 37 мм/ч, повышение глюкозы до 7,45 ммоль/л, АСТ — 203 ед/л, АЛТ — 162 ед/л, ЩФ — 2160, остальные показатели и онкомаркеры: СЕА, СА 19–9 — в пределах нормы. По данным УЗИ брюшной полости размеры ПЖ 37–15–21 мм, выявлены зона пониженной эхогенности в головке ПЖ, билиарная гипертензия, диффузные изменения ПЖ, печени. Проведенная КТ брюшной полости наличие опухоли ПЖ не подтвердила. Отмечено диффузное увеличение ПЖ, главный панкреатический проток (ГПП) не прослеживался. МРТ брюшной полости: признаки ХП, дифференцировать между участками воспалительной инфильтрации и опухолью. Признаки хронического холангита и протяженная стриктура интрапанкреатической части гепатикохоледоха. Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС): необходимо провести дифференциальный диагноз между аутоиммунным панкреатитом и опухолью ПЖ с тотальным поражением органа. Проведена тонкоигольная аспирационная биопсия головки ПЖ. По данным цитологического исследования многочисленные эритроциты, элементы



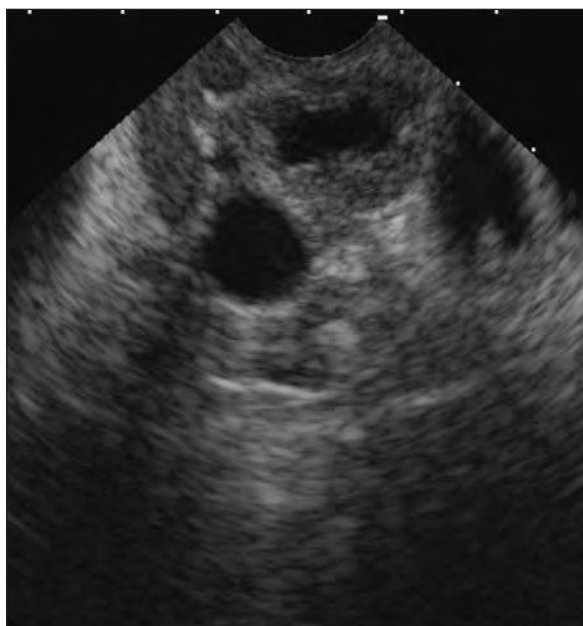


Рис. 1. Данные обследования больной Г., 56 лет. Утолщение стенки ОЖП.

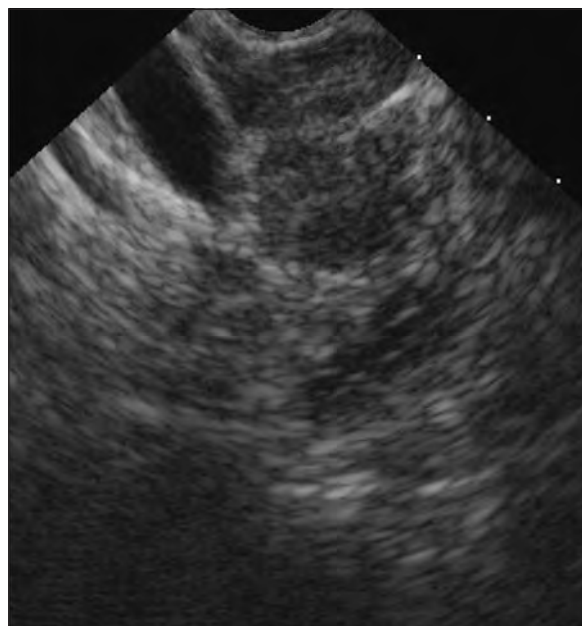


Рис. 2. Сужение дистального отдела ОЖП.



Рис. 3. Участки гиперэхогенной выстилки ГПП и ОЖП.

воспаления, кристаллоподобные структуры, фрагменты фиброзной ткани. Клетки протокового и железистого эпителия без особенностей. Опухолевого поражения в исследованном материале не обнаружено. Проведена эндоскопическая ретроградная холангиография. Папиллосфинктеротомия. Баллонная дилатация стенок терминального отдела холедоха. Стентирование терминального отдела холедоха. Биопсия из терминального отдела холедоха: мелкие фрагменты железистого эпителия без признаков атипии, с хронической воспалительной инфильтрацией и прилежащими свертками крови и фибрином. УЗИ щитовидной железы: диффузный зоб, объемное образование обеих долей и перешейка. При выписке

СОЭ, уровень лейкоцитов и глюкозы нормализовались, остальные показатели снизились: АСТ — 174 ед/л, АЛТ — 182 ед/л, ЩФ — 746. Больная выписана с диагнозом: Хронический аутоиммунный панкреатит? Стриктура терминального отдела холедоха. Хронический рецидивирующий холангит. Билиарная гипертензия. Наложение холецистоэнтероанастомоза 20.05.09 года. Сахарный диабет, специфический тип. Диффузный зоб 3-й степени.

По данным КТ брюшной полости от 01.09.09: по контуру ПЖ сохраняется гиподенсная зона (ободок Хало) 5 мм. При контрастировании равномерно повышается плотность с максимальными цифрами в венозную фазу исследования. ГПП частично прослеживается. ОЖП расширен до 13 мм, в интрапанкреатической части — 7 мм. 29.09.09 больная госпитализирована в ЦНИИГ для решения вопроса о целесообразности проведения стероидной терапии. В анализе крови отмечено повышение общего билирубина до 84,8 мкмоль/л, прямого — до 48 мкмоль/л, АСТ — 247,1 ед/л, АЛТ — 211,5 ед/л, ЩФ — 1543,8, ГГТП — 831,3 ед/л, глюкозы — до 8,1 ммоль/л, СОЭ — до 36 мм/ч, Ig G4 — 2,8 мг/мл (N 0,08–1,4). Учитывая клиническую картину заболевания, данные визуализации ПЖ, результаты серологических исследований, вовлечение других органов (хронический холангит, сопровождающийся стенозированием холедоха в интрапанкреатической части), принято решение о проведении кортикостероидной терапии. Наличие у больной сахарного диабета обосновало добавление на время проведения стероидной терапии к лечению инсулина короткого и средней продолжительности действия под контролем глюкозы крови. Начальная доза преднизолона составила 0,6 мг/кг массы тела (при весе 50 кг) — 30 мг/сутки с последующим снижением в течение 30 дней до 5 мг и отменой препарата через 1,5 месяца.



18.11.2009 была госпитализирована в Институт хирургии имени А. В. Вишневского с клиническим улучшением для удаления стента, оценки состояния протоковой системы. МРТ — незначительная отрицательная динамика в виде сужения интрапанкреатической части гепатикохоледоха, проксимальный отдел расширен до 1,2 см. В интрапанкреатической части гепатикохоледох сужен до 0,4 см и далее на расстоянии 2,0 см до зоны большого дуоденального соска (БДС) не прослеживается. 27.02.10 больная госпитализирована в ЦНИИГ с жалобами на слабость, умеренные боли в правом подреберье. При проведении ЭУС просвет ОЖП визуализирован на всем протяжении, свободен, стенки ОЖП значительно утолщены на всем протяжении до 7–8 мм, гипоехогенные с гиперэхогенной внутренней выстилкой, просвет ОЖП от 7 мм в среднем до 1,0 мм в дистальном отделе. Стенки ГПП неравномерно утолщены от 1,0 до 3,5 мм, просвет от 2,0 в проксимальном до 1,0 мм в дистальном отделе (рис. 1–3). В анализе крови сохранялось повышение АСТ — 128 ед/л, АЛТ — 113 ед/л, ЩФ — 709, ГГТП — 503 ед/л, глюкозы — 6,8 ммоль/л. Результаты иммунологического исследования: IgG<sub>1</sub> — 18 мг/мл (4,9–11,4 мг/мл); IgG<sub>2</sub> — 12,4 мг/мл (1,5–6,4 мг/мл); IgG<sub>3</sub> — 2,8 мг/мл (0,2–1,1 мг/мл), IgG<sub>4</sub> — 2,0 мг/мл (0,08–1,4 мг/мл). Учитывая отрицательную динамику по данным ЭУС (сужение дистального отдела холедоха до 1 мм), сохраняющееся повышение иммуноглобулинов класса G, принято решение о проведении курса лечения инфликсимабом из расчета 5 мг на 1 кг массы тела и урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в дозе 750 мг/сутки. Введено 300 мг инфликсимаба в /в капельно на физрастворе однократно. Больная выписана с рекомендацией последующей госпитализации в ЦНИИГ с целью повторного введения инфликсимаба. Однако в дальнейшем у больной развился острый бронхит, а затем при исследовании функции внешнего дыхания отмечено снижение вентиляционной способности легких вследствие нарушений рестриктивного типа, что было расценено как клиничко-функциональные признаки хронического обструктивного бронхита, в связи с чем от повторного введения инфликсимаба решено отказаться. По данным УЗИ брюшной полости отрицательной динамики со стороны гепатобилиарной системы не выявлено, ПЖ нормальных размеров, ГПП прослеживается, диаметром до 2 мм. Рекомендовано продолжить прием УДХК.

В мае 2011 года — очередная госпитализация в ЦНИИГ. Сохраняются слабость, боли в правом подреберье. IgG<sub>4</sub> — 2,0 мг/мл (0,08–1,4 мг/мл). Уровень АЛТ и АСТ — по 4 нормы, ГГТП и ЩФ — по 5 норм. Глюкоза крови — 8,62 ммоль/л. По данным ЭУС по сравнению с предыдущим исследованием без существенной динамики. Учитывая сохраняющиеся признаки аутоиммунного панкреатита и холангита по данным ЭУС, повышенный уровень IgG, принято решение о добавлении к лечению азатиоприна в дозе 3 мг на 1 кг массы тела (50 мг 3 р./сутки). В дальнейшем больная принимала препарат в течение

6 месяцев, после чего в апреле 2012 года госпитализирована в отделение патологии поджелудочной железы ЦНИИГ повторно.

При поступлении предъявляла жалобы на боли в правом подреберье, усиливающиеся после приема пищи, метеоризм, неоформленный стул 1–2 раза, реже — запоры, слабость, усиливающуюся к вечеру.

При объективном осмотре обращала внимание болезненность при глубокой пальпации в правом и левом подреберьях. При проведении лабораторных и инструментальных исследований отмечено существенное улучшение показателей: АЛТ — 33 ед/л, АСТ — 63 ед/л, ГГТП — 68 ед/л, щелочная фосфатаза — 336 ед/л, глюкоза — 7,0 ммоль/л. АМА М2 — 1,7 (0–20 ед/мл), АНА — 0,4 (меньше 1,0), IgM — 115 (50–130), IgG — 1610 (750–1300), IgA — 158 (90–230), IgG<sub>4</sub> — 1,8. По данным ЭУС положительная динамика: Внутривенные протоки не расширены. ОЖП — на всем протяжении с утолщенными стенками максимален до 3–5 мм, просвет в проксимальном отделе 2 мм, в среднем 9 мм, далее сужается до 2–3 мм, внутренняя выстилка стенок гиперэхогенная, в просвете проксимального отдела ОЖП газ. Поджелудочная железа — экзогенность паренхимы диффузно снижена. Вирсунгов проток: стенки не утолщены, просвет 2,5–3 мм в диаметре, свободен.

Таким образом, на фоне цитостатической терапии отмечена положительная динамика — улучшилось общее состояние больной, уменьшился болевой синдром. По данным ЭУС несколько уменьшилась толщина стенок ОЖП и ГПП. ГПП прослеживается на всем протяжении. Размеры ПЖ в пределах нормы. Значительно улучшились биохимические показатели: АЛТ, АСТ, ГГТП, щелочная фосфатаза. Уровень IgG<sub>4</sub> снизился, но не нормализовался. Доза азатиоприна уменьшена до 100 мг/сут. (2 мг на 1 кг массы тела), которую больная получает по настоящее время.

В данном случае достигнута частичная ремиссия, а именно частичная нормализация клинических, серологических и радиологических показателей.

Представленный случай показывает трудности постановки диагноза на первых этапах заболевания, когда для лечения механической желтухи у больной АИП были выполнены хирургическое вмешательство — наложение холецистоэнтероанастомоза и энтероэнтероанастомоза вследствие подозрения на опухоль. Для установления диагноза АИП потребовался целый ряд инструментальных исследований (КТ, МРТ, ЭУС) в динамике и серологические исследования. Результаты цитологического исследования не позволили поставить диагноз, однако исключили наличие новообразования ПЖ. Применение стероидной терапии к ремиссии не привело, а частичной ремиссии удалось достигнуть только при назначении цитостатических препаратов.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Казанцева И. А., Лищук С. В. IgG4-связанная склерозирующая болезнь // Арх. патол. — 2011. — № 3. — С. 40.
2. Шапошникова Ю. Н. Аутоиммунный панкреатит: особенности диагностики и лечения // Сучасна Гастроентерологія. — 2011. — Т. 51, № 1. — С. 102–108.
3. Kamisawa T., Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. — P. 3948–3995.
4. Gardner T. B., Levy M. J., Takahashi et al. Misdiagnosis of Autoimmune pancreatitis a caution to clinicians // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 104. — P. 1620–1623.
5. Яшина Н. И., Кармазановский Г. Г., Егоров В. И. Аутоиммунный панкреатит, дооперационная лучевая диагностика // Медицина критических состояний. — 2010. — № 5 — С. 56–61.
6. Вишневский В. А., Щеголев А. И., Кармазановский Г. Г. и др. Аутоиммунный панкреатит. Оперировать или нет? // Consilium medicum. Гастроентерология. — 2008. — № 1. — С. 14–20.
7. Кармазановский Г. Г., Егоров В. И., Шевченко Т. В. и др. Локальная форма аутоиммунного панкреатита // Хирургия. — № 3. — С. 64–66.
8. Маев В. И., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит. — М., 2005. — 504 с.
9. Schneider A., Lohr J. M., Singer M. V. The M-ANNHEIM — classification of chronic pancreatitis: Introduction of a unifying classification system based on review of previous classification of the disease // J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 42. — P. 101–119.
10. Löhr M., André-Sandberg A. Pancreatitis — Diagnosis and Therapy. — Bremen-London — Boston: UNI-MED Verlag AG, 2011. — P. 253.
11. Okazaki K. Autoimmune pancreatitis increasing Japan // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 125. — P. 1557–1558.
12. Kim H. M., Chung Moon Jar, Chung Jae Bock. Permission and relapse of autoimmune pancreatitis. Focusing on corticosteroid treatment // Pancreas. — 2010. — Vol. 39, № 5. — P. 555–560.
13. Nishino T., Toki F., Oyama H. et al. Biliary tract involvement in autoimmune pancreatitis // Pancreas. — 2005. — Vol. 30. — P. 76–82.
14. Chari S. T., Murray J. A. Autoimmune pancreatitis, part II: the relapse // Gastroenterology. — 2008. — Vol. 134. — P. 625–628.
15. Ghazale A., Chari S. T. Optimizing corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis // Gut. — 2007. — Vol. 56. — P. 1650–1652.
16. Raina A., Yadav D., Krasinskas A. M. Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center // Am. J. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 104. — P. 2295–2306.