

АУТОИММУННЫЙ ПАНКРЕАТИТ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Васильев Ю. В.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Васильев Юрий Васильевич

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 8 (495) 303 1777

РЕЗЮМЕ

В статье представлены современные сведения о различных вариантах патологических изменений, выявляемых у больных аутоиммунным панкреатитом, по результатам клинического, лабораторного и инструментального обследования больных, а также о возможном лекарственном лечении больных.

SUMMARY

The article presents current information about the different options for pathological changes detected in patients with autoimmune pancreatitis, the results of clinical, laboratory and instrumental examination of patients, as well as the possibility of drug treatment of patients.

В понятие «хронический» панкреатит» нередко объединяются различные варианты поражений поджелудочной железы, в основу которых положены те или иные критерии [1; 11], чаще клинические или морфологические, на основании которых публикуются различные классификации хронического панкреатита или лишь упоминаются некоторые, относительно редко выделяемые варианты хронического панкреатита. Наиболее частый вариант хронического панкреатита часто связывается с употреблением людьми алкоголя. Однако диагноз так называемого «алкогольного» панкреатита нередко достаточно субъективен, так как выставляется больным достаточно часто без учета объективных критериев, то есть приблизительно. Очевидно, поэтому диагноз алкогольного панкреатита в ряде случаев может быть ошибочным или вызывать сомнение. В подобных случаях при исключении других этиологических факторов развития панкреатита больным нередко выставляется диагноз идиопатического панкреатита. В качестве возможного этиологического фактора развития предполагаемого идиопатического хронического панкреатита у некоторых больных в виде гипотезы можно предположить роль аутоиммунного процесса (реакции) в развитии этого заболевания.

Аутоиммунный панкреатит — особый вариант хронического панкреатита, вероятно, системное заболевание соединительной ткани, поражающее

прежде всего поджелудочную железу, желчные протоки, возможно, и другие органы человека. У больных аутоиммунным панкреатитом в органах, вовлеченных в патологический процесс, возможно выявление инфильтратов со значительным количеством IgG4-позитивных клеток. Иногда аутоиммунный панкреатит рассматривается [2] в качестве неразрешившегося поражения поджелудочной железы неизвестной этиологии, характеризующегося воспалительным процессом с наличием гипергаммаглобулинемии и тканевых антител. Поддерживается концепция аутоиммунного развития хронического панкреатита (весьма сходная с концепцией аутоиммунного гепатита), суть которой — вирусное (возможно, и алиментарное) поражение поджелудочной железы может привести к превращению компонентных клеток поджелудочной железы в антигены, способствующее образованию аутоантител к клеткам поджелудочной железы, реагирующих с этими клетками и ведущих к непрерывному течению и прогрессированию панкреатита.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Аутоиммунный панкреатит, особенно на ранних стадиях развития этого заболевания, достаточно часто не проявляется какой-либо выраженной клинической симптоматикой. Очевидно, это одна из существенных причин позднего обращения

значительной части больных аутоиммунным панкреатитом к врачам за медицинской помощью (иногда через 2 месяца или даже несколько лет после начала заболевания). Следующая особенность аутоиммунного панкреатита — уже в раннем периоде развития этого заболевания у больных по результатам гистологического изучения фрагментов биопсий в поджелудочной железе развиваются серьезные признаки воспаления поджелудочной железы (перифокальное воспаление, дуктальная лимфоплазмочитарная инфильтрация, интерстициальный фиброз, облитерирующий флебит); еще одна особенность — при иммунном окрашивании фрагментов биопсий выявление в лимфоцитарном инфильтрате более 10 IgG позитивных клеток свидетельствует о наличии аутоиммунного панкреатита [14].

На ранних стадиях заболевания у части больных аутоиммунным панкреатитом существует вероятность появления иктеричности склер и желтушного окрашивания кожи, с развитием умеренно выраженных клинических признаков, считающихся характерными для «типичного» хронического панкреатита. При биохимическом анализе сыворотки крови у больных выявляется так называемый «холестатический» профиль с повышением уровня сывороточного IgG [8].

ДИАГНОСТИКА АУТОИММУННОГО ПАНКРЕАТИТА

Пока еще аутоиммунный панкреатит выявляется относительно редко, что, возможно, связано с трудностями его диагностики или редкостью этого варианта хронического панкреатита. Основные методы диагностики аутоиммунного панкреатита — клиничко-лабораторный, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, эндоскопическая панкреатохолангиография (ЭПХГ), магнитно-резонансная томография с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией (МРПХГ), эндоскопическая ультрасонография, чрескожная чреспеченочная холангиография, пункционная биопсия поджелудочной железы.

Изучение результатов обследования больных с установленным аутоиммунным панкреатитом позволяет, на наш взгляд, выделить несколько патологических «диагностических» вариантов изменений, которые возможны в некотором сочетании у обследуемых различных больных аутоиммунным панкреатитом

У больных аутоиммунным панкреатитом, по наблюдениям одних исследователей [8], в сыворотке крови выявляются гипергамма-глобулинемия и эозинофилия, по данным ультрасонографии — гипоехогенные, диффузно расположенные участки в поджелудочной железе, отмечается и диффузное сужение вирсунгова протока с необычными, похожими на отпечатки большого пальца «отметинами» в сочетании с обратимой внешнесекреторной

недостаточностью поджелудочной железы и с антителами к ангидразе II.

Согласно другим данным [12; 13], для аутоиммунного панкреатита характерно наличие у части больных неравномерного патологического сужения вирсунгова протока, а также возможного наличия некоторых отличительных признаков, основанных на клинических данных, что послужило основанием к более конкретному выделению [13] аутоиммунного панкреатита, основными критериями которого стали считать уменьшение размеров паренхимы поджелудочной железы, появление и усиление мононуклеарной инфильтрации, возникновение и прогрессирование фиброза поджелудочной железы.

Основной отличительной морфологической особенностью поражения поджелудочной железы при аутоиммунном панкреатите [8; 9; 13], по материалам гистологического исследования ткани поджелудочной железы, является выраженная лимфоцитарная инфильтрация с преобладанием Т-лимфоцитарной инфильтрации (с более или менее распространенной деструкцией протоков), преимущественно локализуемая вокруг вирсунгова протока поджелудочной железы и впадающих в него более мелких протоков.

Одна из попыток уточнения особенностей диагностики хронического аутоиммунного панкреатита была сделана японским Панкреатическим обществом. Был выделен главный критерий диагностики аутоиммунного панкреатита: типичные радиологические признаки, включающие диффузное увеличение в размерах поджелудочной железы с диффузным (более 33%) сужением просвета вирсунгова протока и неровностью его контуров. К дополнительным критериям были отнесены серологические критерии (аутоантитела, повышенный уровень гамма-глобулинов или IgG) и гистологические критерии (лимфоцитарная инфильтрация и фиброз поджелудочной железы).

Признаки предполагаемого аутоиммунного панкреатита — диффузное увеличение ПЖ с минимальным перипанкреатическим воспалением и отсутствием сосудистого «футляра» или кальцификатов (по данным компьютерной томографии и эндоскопической ультрасонографии) и диффузное нерегулярное сужение вирсунгова протока, ассоциированное с многочисленными стриктурами желчных протоков (по данным ЭПХГ) [16].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Аутоиммунный панкреатит прежде всего следует дифференцировать [7] с раком и лимфомой поджелудочной железы. Определение уровня сывороточного IgG4 помогает провести дифференциальную

диагностику аутоиммунного панкреатита и рака поджелудочной железы.

Необходимо помнить, что аутоиммунные нарушения возможны и у больных сахарным инсулинозависимым диабетом (первого типа) или у их близких родственников, которые, возможно, страдают или у которых имеется [10] нераспознанная целиакия. При проведении дифференциальной диагностики следует учитывать, что распространенность аутоиммунных нарушений у родственников с целиакией значительно выше, чем у больных, негативных на антиэндомизимальные антитела.

В отличие от острого панкреатита, проявляющегося характерными приступами при отсутствии увеличения поджелудочной железы в размерах [3], при хроническом панкреатите обычно отмечается увеличение в размерах поджелудочной железы, возможно появление клинико-лабораторных признаков внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, возникновение боли в животе и в пояснице, нарушение функции почек с соответствующими клиническими проявлениями.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ

Диетические рекомендации, нормализация труда и отдыха, улучшение качества жизни больных, страдающих аутоиммунным панкреатитом, аналогичны таковым, которые обычно рекомендуются всем больным «типичным» хроническим панкреатитом. Медикаментозное лечение — лечение больных прежде всего одним из кортикостероидных (глюкокортикоидных) препаратов. Выбор того или иного кортикостероидного препарата, его суточная дозировка и продолжительность лечения больных, страдающих аутоиммунным панкреатитом, определяются лечащим врачом с учетом состояния конкретных больных. В частности, преднизолон назначают с учетом индивидуальных особенностей больных, постепенно снижая дозировку препарата по мере улучшения состояния больных.

Пока еще в литературе отсутствуют достаточно достоверные сведения о течении аутоиммунного панкреатита после проведенного лечения больных кортикостероидными препаратами, а также о целесообразности периодического или постоянного лечения больных стероидными и/или другими лекарственными препаратами, снижая временами дозы стероидных препаратов, возможно, сочетая их с другими препаратами.

Об эффективности кортикостероидной терапии аутоиммунного панкреатита свидетельствуют результаты некоторых исследований. В частности, в группе больных, не получавших кортикостероидных препаратов, было 19 мужчин и 4 женщины (средний возраст — 66 лет). В период наблюдения (в среднем 25 месяцев) у 16 больных (70%) развились нежелательные явления (осложнения): обструктивная желтуха при стенозе дистального конца общего желчного потока у 4 больных, псевдокиста

у 1 больного, склерогенные изменения внепанкреатического общего желчного протока у 9 больных, гидронефроз при ретроперитонеальном фиброзе у 2 больных и интерстициальный нефрит у 1 больного.

У больных с обструктивной желтухой при манифестации заболевания совокупная частота наступления побочных эффектов ($p = 0,025$) была выше. В группу больных, получавших кортикостероидные препараты, включены 16 мужчин и 3 женщины (средний возраст составил 64 года). За период наблюдения (в среднем 23 месяца) у больных (32%) появились осложнения, включавшие интерстициальную пневмонию у 3 больных и рецидивирующую обструктивную желтуху у 3 больных.

Полученные данные свидетельствуют [15] о том, что терапия кортикостероидными препаратами аутоиммунного панкреатита может снижать развитие нежелательных явлений (осложнений), связанных с панкреатитом. Раннее начало терапии кортикостероидными препаратами особенно показано больным аутоиммунным панкреатитом с обструктивной желтухой. Доза преднизолона в период значительного ухудшения состояния больных обычно 20–30 мг/сут. Продолжительность кортикостероидной терапии — 1–2 месяца, в отдельных случаях возможно и более длительное лечение больных. Кортикостероидная терапия дает возможность [7] уменьшить и даже у отдельных больных устранить иррегулярное сужение вирсунгова протока поджелудочной железы и деформацию общего желчного протока, связанную с развитием его стриктуры. По другим наблюдениям [8], в результате лечения больных кортикостероидными препаратами уже в течение месяца, по данным морфологического и энзиматического исследований, значительно снижается активность обострения аутоиммунного панкреатита.

С целью повышения эффективности лечения больных в последующем, в течение месяца, в случае необходимости проводится и комбинированная терапия небольшими дозами преднизолона в сочетании с азатиоприном. Идея использования этого препарата для лечения больных с аутоиммунным панкреатитом, по-видимому, была заимствована от предложенного ранее использования азатиоприна в сочетании с преднизолоном для лечения больных аутоиммунным гепатитом, которая приводила к ремиссии заболевания 90% больных. В лечении больных аутоиммунным панкреатитом обычно азатиоприн применяется в качестве добавления к кортикостероидной терапии в дозе 2 мг/кг [4]. При необходимости показано и симптоматическое лечение больных.

В различные сроки после проведения кортикостероидной терапии (нередко спустя несколько лет) аутоиммунный панкреатит может рецидивировать. Повторное лечение больных аутоиммунным панкреатитом, по-видимому, как и при лечении больных аутоиммунным гепатитом, более предпочтительно, чем длительная «поддерживающая» терапия [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, на различных этапах возникновения и дальнейшего развития аутоиммунного панкреатита возможны различные варианты и выраженность патологических изменений, выявляемые у больных аутоиммунным панкреатитом, что необходимо учитывать при проведении диагностики и дифференциальной диагностики в период обследования больных.

К сожалению, ближайшие результаты лечения больных аутоиммунным панкреатитом,

представленные в литературе, основаны, как правило, на небольшом количестве наблюдений, а сведения об отдаленных результатах лечения больных аутоиммунным панкреатитом минимальны, что не позволяет получить полного представления о выборе оптимального варианта лечения больных в различные периоды течения аутоиммунного панкреатита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Ю. В. Хронический панкреатит: диагностика и лечение // Леч. врач. — 2005. — № 2. — С. 10–13.
2. Васильев Ю. В. Аутоиммунный панкреатит // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2005. — № 2. — С. 83–86.
3. Васильев Ю. В. Острый панкреатит // Клинико-эпидемиологические и этноэкологические проблемы заболеваний органов пищеварения. — Красноярск, 2008. — С. 178–195.
4. Alvarez F., Ciocca M., Canero-Velasco C. et al. Short-term cyclosporine induces a reinission of autoimmune hepatitis in children // J. Hepatol. — 1999. — Vol. 30. — P. 222–227.
5. Ardizzone S., Molteni F., Imbesi V. et al. Азатиоприн в лечении стероид-зависимого неспецифического язвенного колита // J. Clin. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 25. — P. 330–333.
6. Czaja A. J., Narayanan Menon K. V. et al. Sustained remission after corticosteroid therapy for type I autoimmune hepatitis: A retrospective analysis // Hepatology. — 2002. — Vol. 35. — P. 890–897.
7. Horiuchi A., Kaneko T., Yamamura N. et al. Autoimmune chronic pancreatitis simulating pancreatic lymphoma // Am. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 91. — P. 2607.
8. Horiuchi A., Kawa S., Hamano H. et al. ERCP features in 27 patients with autoimmune // Gastrointest. Endosc. — 2002. — Vol. 55. — P. 494–499.
9. Ito T., Nakano I., Koyanagi S. et al. Аутоиммунный панкреатит как новая самостоятельная нозология. Три случая аутоиммунного панкреатита с эффективной стероидной терапией // Dig. Dis. Sci. — 1997. — Vol. 42. — P. 1458–1468.
10. Kawaguchi K., Koize M., Tsuruta K. et al. Lymphoplasmatic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas // Hum. Pathol. — 1991. — Vol. 12. — P. 387–391.
11. Mackay J. R., Tafi I. J., Cowling P. C. Lupoid hepatitis // Lancet. — 1956. — Vol. 11. — P. 1323–1326.
12. Not T., Tommasini A., Tonini G. et al. Undiagnosed celiac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with Type 1 diabetes mellitus // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44. — P. 151–155.
13. Okazaki K., Uchida K., Ohana M. et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118. — P. 573–581.
14. Pantoflickova D., Dorta G., Jornad P. Identification of characteristics influencing the degree of antisecretory activity of PPIs // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118. — A 1290.
15. Procassi C., Carbognin G., Biasutti C. et al. Autoimmune pancreatitis: possibilities of CT characterization // Pancreatology. — 2001. — Vol. 1, № 3. — P. 246–253.
16. Sarles H. C., Sahel J., Staub J. L. et al. Chronic pancreatitis // The exocrine pancreas // Ed. H. T. Howat, H. Sarles. — London: Saunders, 1979. — P. 756–759.
17. Toki I., Kozu T., Oi I. An unusual type of chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the entire main pancreatic duct on ERCP — A report of four cases // Endoscopy. — 1992. — Vol. 24. — P. 640.
18. Yochida K., Toki I., Takesuchi I. et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality: proposal of the concept of autoimmune pancreatitis // Dig. Dis. Sci. — 1995. — Vol. 40. — P. 1561–1568.
19. Chari S. C., Smyrk T. S., Levy M. J. et al. Диагностика аутоиммунного панкреатита: опыт клиники Мейо // Clin. Gastroenterol. and Hepatol. Рус. изд. — 2009. — Т. 2, № 1. — С. 258–265.
20. Hirano K., Tada M., Lsavamo H. et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment // Gut. — 2007. — Vol. 56. — C. 1719–1724.
21. Sahani D. V., Kalva S. P., Fsarrell J. et al. Autoimmune pancreatitis: Imaging features // Radiology. — 2004. — Vol. 233. — P. 345–352.