

АУТОИММУННЫЙ ПАНКРЕАТИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С., Казюлин А. Н., Свиридова А. В.

Московский государственный медико-стоматологический университет

Кучерявый Юрий Александрович
103473, Москва, ул. Десятская, д. 20/1
Тел.: 8 (903) 528 6169
E-mail: proped@mail.ru

Аутоиммунный панкреатит — редкое заболевание, точная распространенность его неизвестна. Частота его регистрации колеблется в пределах 4,8–5,8% относительно прочих форм панкреатитов, достигая 0,71 на 100000 населения. Информация относительно половых различий в современной литературе значительно варьирует, что, по всей видимости, связано с изучением признака в маленьких выборках. По данным большинства исследований, наиболее часто заболевание регистрируется у мужчин: соотношение мужчин и женщин, по данным разных авторов, колеблется в пределах 2:1–5:1 [1; 2].

Впервые попытку классифицировать аутоиммунный панкреатит осуществили в Марсельско-Римской классификации 1988 года, когда к третьей группе панкреатитов (хронический, воспалительный панкреатит) был отнесен и аутоиммунный панкреатит, характеризующийся уменьшением панкреатической паренхимы, прогрессирующим фиброзом и мононуклеарной инфильтрацией. В диагностических критериях хронического панкреатита (ХП), пересмотренных Японским панкреатологическим обществом (Japan Pancreas Society) в 1995 году, аутоиммунный ХП был признан как подтип ХП, характеризующийся диффузным или центральным нерегулярным сужением главного панкреатического протока [1].

Согласно последней этиологической классификации ХП TIGAR-O, выделяются изолированный аутоиммунный ХП и синдром аутоиммунного ХП. Принципиальными отличиями являются наличие сопутствующего заболевания — первичного билиарного цирроза печени, первичного склерозирующего холангита, синдрома Шегрена и воспалительных заболеваний кишечника — либо его отсутствие при наличии клинико-инструментальных маркеров аутоиммунного ХП. На наш взгляд, **аутоиммунный ХП** — наиболее адекватный термин, подчеркивающий механизмы патогенеза и определяющий тактику последующего лечения, в частности терапию глюкокортикостероидами [2]. Наличие параллельно

протекающего аутоиммунного заболевания является дополнительным критерием, подчеркивающим аутоиммунный генез заболевания [2; 3].

Механизмы и причины развития аутоиммунного ХП до настоящего времени точно не установлены.

Первый шаг в развитии заболевания — антигенное повреждение панкреатических протоков или ацинарных клеток, в частности aberrantная экспрессия HLA-DR. В дальнейшем CD4⁺-Т-лимфоциты могут распознавать комплекс HLA II класса и аутоиммунные пептиды, гомологичные карбоангидразе II типа или лактоферрину, индуцируя процесс апоптоза несущих их клеток. По всей видимости, в механизме также принимает участие и CD8⁺-Т-лимфоциты, выполняющие функцию цитотоксических клеток [3; 4].

Как известно, нарушения механизмов апоптоза играют ведущую роль в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний. Срыв регуляторных механизмов процесса апоптоза составляет основу патогенеза развития последних в связи с сохранением аутореактивных лимфоцитов в организме. Повышенное накопление активированных Т-клеток способствует персистенции аутоиммунных реакций, одним из проявлений которого и считают аутоиммунный ХП (рис. 1).

Клинически аутоиммунный ХП характеризуется умеренной выраженностью клинических проявлений ХП без острых атак панкреатита [3], болевой абдоминальный синдром обычно менее выражен, чем при других этиологических формах ХП [4]. У больных аутоиммунным ХП с развившейся экзокринной недостаточностью отмечается более благоприятное течение диабета [5].

Клиническая картина аутоиммунного ХП включает следующие синдромы и симптомы [3; 4; 6; 7]:

- болевой абдоминальный синдром (более чем в половине случаев болевой абдоминальный синдром вообще отсутствует или не превышает

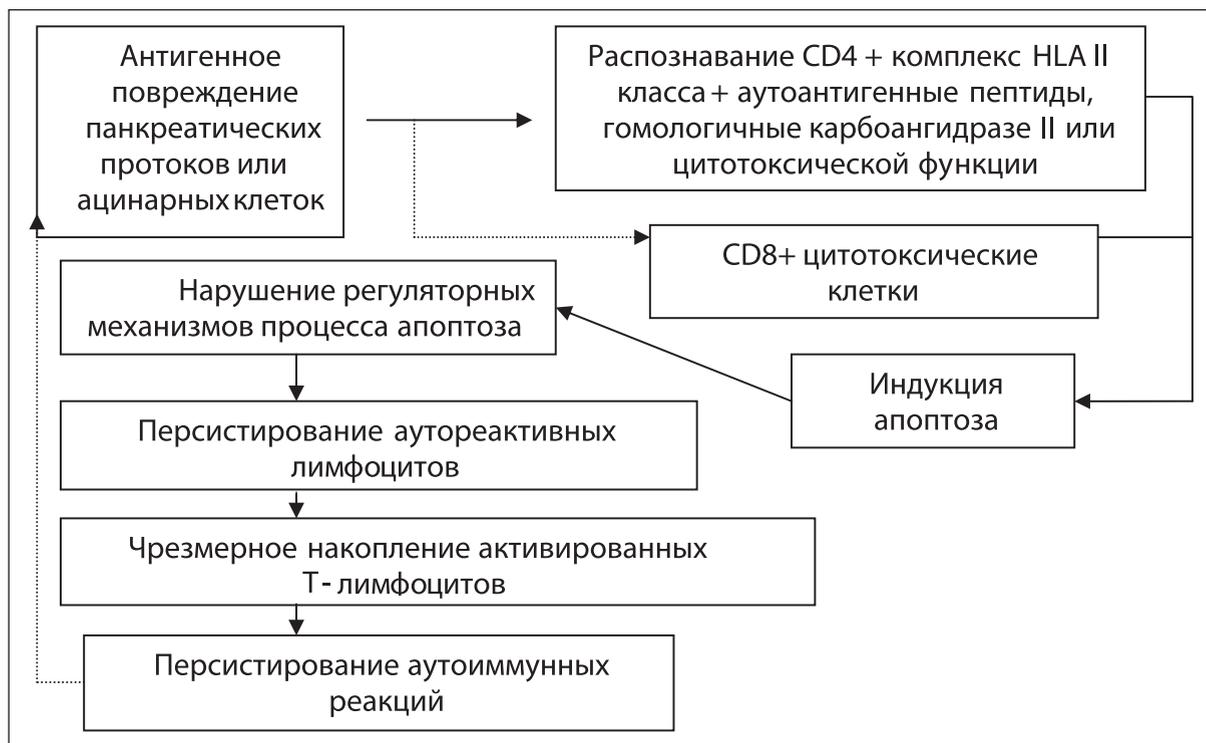


Рис. 1. Патогенез аутоиммунного панкреатита

27%, в 20% случаев боли исходно локализованы в спине);

- симптомы механической желтухи (желтушность кожных покровов, кожный зуд, обесцвеченный стул и др. — у 30–60% пациентов из-за стеноза интрапанкреатической части общего желчного протока);
- симптомы диспепсии;
- анорексия;
- похудание;
- нарушение экзо- и эндокринной функции поджелудочной железы (ПЖ) (типично быстрое прогрессирование экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ из-за выраженной воспалительной инфильтрации панкреатических островков и ацинусов). Особенность функциональных нарушений — более благоприятное течение сахарного диабета и частичное обратное развитие, а в ряде случаев и полная редукция функциональных нарушений на фоне патогенетической терапии глюкокортикоидами);
- астенический синдром (часто больные предъявляют жалобы на общую слабость, потерю аппетита, повышенную утомляемость, в некоторых случаях различные проявления астеновегетативного синдрома доминируют в жалобах пациента);
- поражение других органов (слюнные железы, почки, легкие, печень и др.).

Информация относительно половых различий в современной литературе разноречива, что, по всей видимости, связано с изучением признака в очень маленьких выборках. Существуют данные, что средний возраст манифестации клинической

картины аутоиммунного ХП на 10–20 лет выше, чем таковой при прочих этиологических вариантах ХП [8]. Аутоиммунный ХП наиболее часто развивается у мужчин старше 55 лет, также существуют единичные описания случаев данного заболевания в детском и подростковом возрасте. Клинически картина малоспецифична и не позволяет достоверно диагностировать аутоиммунный ХП, поэтому симптомы заболевания в критерии диагностики не включены. Кроме того, многие клинические проявления у больных с аутоиммунным ХП не связаны с поражением собственно ПЖ, а возникают вследствие поражения других органов и систем, значительно затрудняя диагностику.

На основании большинства проведенных исследований были определены следующие диагностические критерии аутоиммунного ХП [3; 8; 9]:

- 1) гипергаммаглобулинемия (увеличение IgG и IgG₄);
- 2) наличие различных типов аутоантител: антинуклеарные антитела, антитела к цитоплазме нейтрофилов (pANCA), антитела к карбоангидразе типа 1, 2 и 4, ревматоидный фактор, антитела к лактоферрину, антигладкомышечные антитела, антимитохондриальные антитела;
- 3) повышение активности панкреатических ферментов в сыворотке крови;
- 4) гипербилирубинемия и другие проявления холестатического синдрома (30–60%);
- 5) повышение уровня СА 19–9 (только у больных с синдромом холестаза);
- 6) снижение активности комплемента и его компонентов.

«Золотой стандарт» диагностики — гистологическое исследование. Патологические процессы у больных аутоиммунным ХП вне зависимости от того, изолированный это аутоиммунный ХП или ХП на фоне другого аутоиммунного заболевания, достаточно однотипны. Характерна воспалительная клеточная инфильтрация, главным образом вокруг панкреатических протоков, с вовлечением других структур ПЖ — ацинусов, сосудов и нервов. Типично наличие лимфоцитов и гранулоцитов вокруг протоков с разрушением базальной мембраны, инфильтрацией протоков и полной протоковой деструкцией [2; 3; 9]. Цитологический материал, полученный посредством пункционной биопсии, также характеризуется наличием большого количества лимфоцитов, плазматических клеток, гранулоцитов и скопления эпителиальных клеток [2; 4]. При иммуногистографическом исследовании выявляют выраженную лимфоплазматическую инфильтрацию CD4⁺- или CD8⁺-Т-лимфоцитами и IgG₄-позитивными плазматическими клетками [10].

Таким образом, морфологически аутоиммунный ХП характеризуется воспалением, деструкцией протоков и прогрессирующим фиброзом паренхимы ПЖ. Для алкогольного ХП, напротив, характерны деформация протоков, кальцификация, образование псевдокист и некрозов.

Для диагностики аутоиммунного ХП можно использовать также методы иммунного окрашивания биоптатов большого дуоденального сосочка. У большинства пациентов с аутоиммунным ХП при биопсии большого дуоденального сосочка иммуногистографически выявляют выраженную лимфоплазматическую инфильтрацию CD4⁺- или CD8⁺-Т-лимфоцитами и IgG₄-позитивными плазматическими клетками [10].

В последние годы появились новые публикации, посвященные проблеме аутоиммунного панкреатита, в которых отражено новое экспертное мнение ряда панкреатологов, подразделяющих аутоиммунный ХП на два типа заболевания [11]: I тип — лимфоплазматический склерозирующий панкреатит (ЛПСП), II тип — идиопатический протоково-концентрический

панкреатит с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями (ИПКП).

Для I типа — ЛПСП характерны следующие критерии:

1. Пациенты старше 50 лет, преимущественно мужчины.
2. Равномерное распределение частоты во всем мире.
3. Повышенные уровни IgG и IgG₄.
4. Определяются антитела.
5. Сохранен протоковый эпителий.
6. Наличие экстрапанкреатических проявлений: редко неспецифический язвенный колит, чаще склерозирующий холангит — 60%, сиалоаденит — 13%, ретроперитонеальный фиброз — 9%, интерстициальный нефрит — 9%, лимфоаденопатия — 9%, тиреоидит — 7%, интерстициальная пневмония — 7%, псевдоопухоль — 2%.
7. Гистологические признаки: инфильтрация паренхимы ПЖ лимфоцитами и IgG₄-позитивными плазмоцидами, муароформный фиброз, облитерирующий флебит.

При II типе — ИПКП имеются некоторые особенности по сравнению с I типом аутоиммунного ХП:

1. Молодые пациенты, чаще болеют женщины.
2. Преимущественно в Европе и США.
3. Чаще фиксируются нормальные IgG и IgG₄.
4. Аутоантитела не выявляются.
5. Гранулоцитарная деструкция протокового эпителия.
6. Экстрапанкреатические проявления: чаще фиксируется неспецифический язвенный колит, возможно сочетание с синдромом Эванса и тиреоидитом Хашимото.
7. Позитивный ответ на кортикостероидную терапию.
8. Гистологические признаки: характерны перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация и флебит, но он менее выражен, чем при I типе;

Таблица 1

КРИТЕРИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АУТОИММУННОГО ХП И РАКА ПЖ			
	Высокая вероятность АИП	Предположительный АИП	Высокая вероятность рака ПЖ
Гистология (Histology)	H-1	H-2	H-3
Визуализация (Imaging)	I-1	I-2	I-3
Серология (Serology)	S-1	S-2	S-3
Вовлечение других органов (Other Organ involvement)	O-1	O-2	O-3
Ответ на стероидную терапию (Response to steroid therapy)	Rt-1	Rt-2	Rt-3

типична инфильтрация стенки протоков нейтрофильными гранулоцитами.

Наибольшие трудности в дифференциальной диагностике возникают при очаговой форме аутоиммунного панкреатита, имитирующей опухоль ПЖ. Низкая информированность многих практикующих врачей о существовании этого заболевания приводит к неоправданным оперативным вмешательствам в объеме панкреатодуоденальной резекции и панкреатоэктомии [3; 4; 9].

При использовании методик визуализации — ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ и МРТ) — у больных аутоиммунным ХП визуализируются диффузно увеличенная ПЖ (диффузная форма), реже — очаговое образование, имитирующее опухоль (очаговая форма), иррегулярная дилатация главного панкреатического протока. Конкременты и псевдокисты в ПЖ обнаруживаются редко [12].

В настоящее время Американская и Японская ассоциации панкреатологов предложили новую диагностику аутоиммунного ХП, основанную на критериях HISORt (2009): **H**istology, **I**maging, **S**erology, **O**ther **O**rgan involvement, **R**esponse to steroid therapy [11] (табл. 1).

Критерии каждой из этих рубрик делятся на основные и сомнительные. Основными гистологическими критериями аутоиммунного ХП (H1) являются:

А. Склерозирующий панкреатит с лимфоплазматической инфильтрацией.

В. Обильная (более 10 клеток в поле зрения) инфильтрация ткани ПЖ IgG₄-позитивными клетками с двумя или более из следующих признаков:

1. перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация;
2. облитерирующий флебит;
3. муароформный фиброз.

Наличие хотя бы одного критерия (А или В) достаточно для постановки диагноза аутоиммунного ХП. Диагноз является сомнительным, если находят только муароформный фиброз с лимфоплазматической инфильтрацией (H2).

К критериям визуализации относят следующие изменения в ПЖ (I1):

1. диффузно увеличенную ПЖ с нечетким контуром и поздним контрастированием с или без капсулоподобного края;
2. отсутствие четких признаков рака;
3. диффузное неравномерное сужение главного панкреатического протока;
4. нерасширенный проток;
5. множественные стриктуры протока;
6. боковые ветви, исходящие из области стриктуры.

Диагноз аутоиммунного ХП считается сомнительным при наличии только локального увеличения ПЖ без признаков рака (I2). Сомнительные протоковые изменения (I2) в настоящее время не определены.

Основным серологическим критерием (S1) аутоиммунного ХП считают повышение уровня IgG₄ в сыворотке крови более 2 норм, а сомнительным критерием (S2) является повышение этого показателя, но не более 2 норм. Критерием S3 является нормальный уровень IgG₄ в сыворотке крови.

Критерием в категории вовлечения других органов при аутоиммунном ХП (O1) является гистологическое подтверждение аутоиммунного повреждения следующих органов: желчных протоков, забрюшинного пространства, слюнных желез, почек. Сомнительным критерием диагноза (O2) считают подтверждение вовлечения тех же органов только методами визуализации и /или вовлечения других органов. Критерием O3 являются очаговые изменения в печени по данным визуализации.

К основному критерию (Rt1) диагностики аутоиммунного ХП относят полное исчезновение каких-либо симптомов аутоиммунного ХП при лечении кортикостероидами. В случае неполной редукции симптомов со стороны ПЖ результат лечения расценивают как сомнительный (Rt²). А критерием Rt³ является полное отсутствие эффекта от использования кортикостероидной терапии.

Лечение. Препаратами выбора являются кортикостероиды. Рекомендуемыми дозами кортикостероидов считаются 30–40 мг в сутки (из расчета на преднизолон), которые используются, как правило, в сроки от 4 до 8 недель. Первичный ответ на терапию кортикостероидами может быть оценен уже через 3–4 недели [3; 4; 8; 9].

Основными признаками, позволяющими оценить эффективность пробной терапии глюкокортикоидами, являются:

- Редукция биохимических маркеров холестаза.
- Уменьшение концентрации IgG₄ и различных аутоантител (в случае их исходного повышения) в плазме крови.
- Положительная динамика по данным инструментальных методов исследования: уменьшение размеров и восстановление структуры ПЖ (редукция гипоехогенности) по данным УЗИ, КТ и МРТ; редукция иррегулярного стеноза главного панкреатического протока по данным эндоскопической ретроградной и магнитно-резонансной холангиопанкреатографии; эндоскопическая ультрасонография и КТ менее специфичны.
- Стабилизация течения (или редукция) сахарного диабета.
- Уменьшение проявлений экзокринной недостаточности ПЖ.
- Редукция типичных морфологических признаков аутоиммунного ХП по данным динамической тонкоигольной биопсии ПЖ.
- Улучшение течения сопутствующих аутоиммунному ХП заболеваний, имеющих с ним общие патогенетические звенья (ретроперитонеальный фиброз, воспалительные заболевания кишечника и др.).

В случае вовлечения в процесс желчных протоков и отсутствия признаков клинического улучшения необходимо хирургическое вмешательство для облегчения состояния больного и дифференциальной диагностики со злокачественным процессом. Малоинвазивные методики — стентирование холедоха и /или главного панкреатического протока с целью декомпрессии протоковой системы — являются более предпочтительными. При невозможности их выполнения накладывается гепатикоэнтероили холецистоэнтероанастомоз.

При гистологически (цитологически) верифицированном диагнозе аутоиммунного ХП, когда не имеет смысла пробная монотерапия кортикостероидами, можно рекомендовать расширение терапии с включением в схему блокаторов желудочной секреции (преимущественно ингибиторов протонной помпы) и современных полиферментных препаратов, как правило, с заместительной целью, поскольку болевой абдоминальный синдром не сильно выражен. С симптоматической целью могут использоваться спазмолитики и нестероидные противовоспалительные средства по показаниям.

Стероидная терапия обычно эффективна при сочетанном поражении желчных протоков, слюнных желез, повреждении панкреатических протоков. У некоторых пациентов состояние спонтанно улучшается без применения каких-либо лекарственных препаратов. В некоторых случаях, когда течение аутоиммунного ХП осложняется сахарным диабетом 2-го типа, курс лечения глюкокортикоидами может улучшить состояние пациента [5].

Предполагают, что при недостаточной эффективности кортикостероидов возможна терапия азатиоприном [3; 4; 9]. По данным К. Tsubakio и соавт.

[13], был получен положительный клинический эффект при аутоиммунном ХП, протекающем с синдромом холестаза на фоне терминального стеноза холедоха и сахарным диабетом, при терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты. Клинический эффект заключался в снижении маркеров холестаза, уменьшении размеров ПЖ и стабилизации диабета. Полученный клинический эффект позволил авторам предположить, что терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты может стать альтернативой стероидам при аутоиммунном ХП [2; 3] (рис. 2).

При длительной терапии преднизолоном необходим контроль течения заболевания:

- оценка субъективных симптомов;
- диагностика нарушений экзо- и эндокринной функции ПЖ;
- контроль показателей общего и биохимического анализа крови;
- контроль маркеров аутоиммунитета;
- контроль УЗИ, ЭУС с биопсией ПЖ, КТ или МРТ.

Прогноз при аутоиммунном ХП зависит от тяжести осложнений, сопутствующих аутоиммунных заболеваний, и сахарного диабета [14].

Таким образом, диагностика аутоиммунного панкреатита достаточно сложна, что определяется как достаточно редкой встречаемостью этой нозологической формы, относительно малой ее изученностью и отсутствием даже общих представлений об этом заболевании среди большинства практикующих врачей, так и определенным полиморфизмом клинических

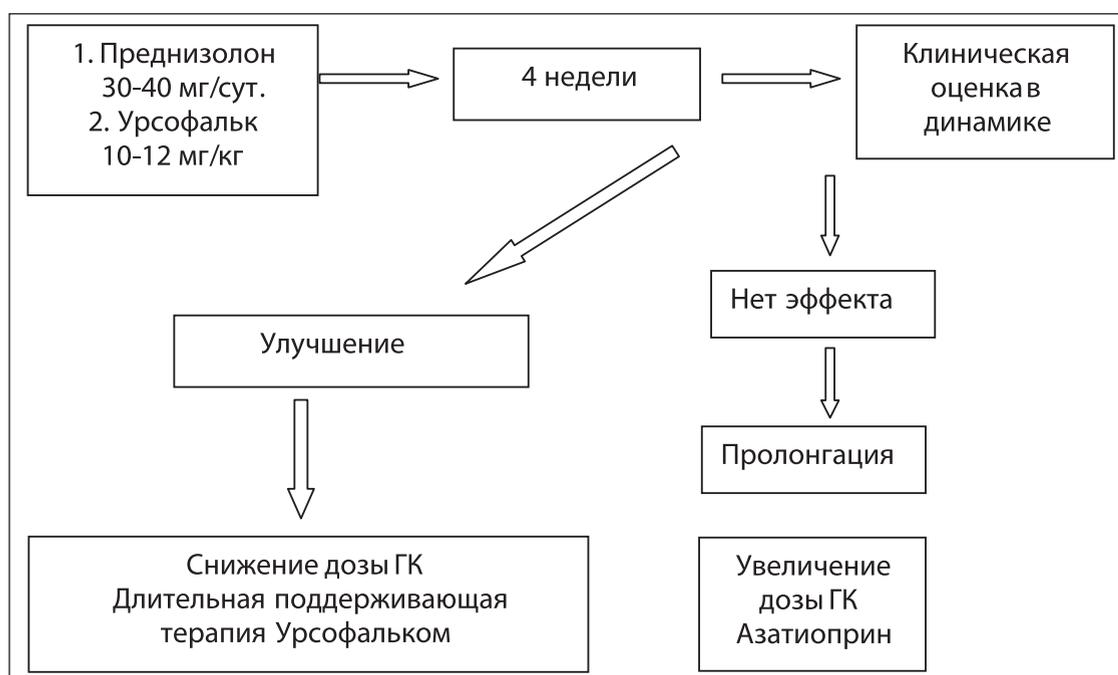


Рис. 2. Тактика консервативной терапии при аутоиммунном панкреатите

данных и признаков заболевания, выявляемых с помощью лабораторных и инструментальных методов исследования. История изучения аутоиммунного панкреатита как отдельной нозологической формы имела определенные периоды развития, в каждом из которых имелись «типичные» для данного заболевания признаки. Эволюция взглядов на диагностические критерии аутоиммунного панкреатита привела к тому, что при анализе характерных клинических маркеров этого заболевания в работах разных авторов можно обнаружить существенные противоречия, что и продиктовало необходимость

данной обзорной работы. Безусловно, аутоиммунный ХП в настоящее время может быть идентифицирован в соответствии с вышеуказанными критериями. Терапия с применением кортикостероидных гормонов эффективна в отношении уменьшения воспаления в ПЖ, однако до сих пор неизвестны долгосрочные эффекты стероидов в отношении этого заболевания.

Работа выполнена в рамках гранта президента РФ по государственной поддержке молодых российских ученых-кандидатов наук МК-508.2010.7

ЛИТЕРАТУРА

1. The Criteria Committee for Chronic Pancreatitis of the Japan Pancreas Society. Final report of clinical diagnostic criteria of chronic pancreatitis // J. Jpn. Pancreas Soc. — 1995. — Vol. 10. — P. 23–24.
2. Маев И. В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 2005.
3. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Болезни поджелудочной железы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
4. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Аутоиммунный панкреатит // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2004. — Т. 6. — С. 47–55.
5. Tanaka S., Kobayashi T., Nakanishi K. et al. Corticosteroid-responsive diabetes mellitus associated with autoimmune pancreatitis // Lancet. — 2000. — Vol. 356. — P. 910–911.
6. Nishimori I., Suda K., Oi I. et al. Autoimmune pancreatitis // Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi. — 2000. — Vol. 97. — P. 1355–1363.
7. Ito T., Nakano I., Koyanagi S. et al. Autoimmune pancreatitis as new clinical entity. Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy // Dig. Dis. Sci. — 1997. — Vol. 42. — P. 1458–1468.
8. Okazaki K. Autoimmune pancreatitis: etiology, pathogenesis, clinical findings and treatment The Japanese experience // JOP. J. Pancreas (Online). — 2005. — Vol. 6 (Suppl. 1.) — P. 89–96.
9. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Болезни поджелудочной железы. — М.: Медицина, 2008.
10. Kamisawa T., Tu Y., Nakajima H. et al. Usefulness of biopsying the major duodenal papilla to diagnose autoimmune pancreatitis: a prospective study using IgG₄-immunostaining // Dig. Dis. Sci. — 1995. — Vol. 40. — P. 1561–1568.
11. Губергриц Н. Б. Достижения мировой панкреатологии. Новости Американской и Японской панкреатологии (по материалам объединенной встречи Американской и Японской ассоциаций панкреатологов, Гонолулу, ноябрь 2009 г.) // Вестн. клуба панкреатологов. — 2010. — Т. 1. — С. 6–10.
12. Nishimura T., Masaoka T., Suzuki H. et al. Autoimmune pancreatitis with pseudocysts // World J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 39 (10. — P. 1005–1010.
13. Tsubako K., Kiziyama K., Matsushima N. et al. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid // Intern. Med. — 2002. — Vol. 41 (12. — P. 1142–1146.
14. Sutton R. Autoimmune pancreatitis — also a western disease // Gut. — 2005. — Vol. 54. — P. 581–583.