

УДК 616.37-002-092:612.017.1-07

Аутоиммунный панкреатит: алгоритмы диагностики и подходы к лечению

Ю.А. Кучерявый, Т.С. Оганесян

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО
«Московский государственный медико-стоматологический университет Росздрава»

Кучерявый Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета Росздрава.
Контактная информация для переписки: proped@mail.ru; 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Цель обзора. Представить обобщенные данные литературы по диагностике и лечению аутоиммунного панкреатита (АИП).

Основные положения. АИП является редкой причиной острого и хронического панкреатита. Диагностика АИП достаточно сложна из-за малоспецифичной клинической картины и разнообразия экстрапанкреатических повреждений и часто требует проведения дифференциальной диагностики с раком поджелудочной железы (ПЖ), особенно у пациентов средних лет. До сих пор не достигнуто единого мнения по поводу ценности тех или иных критериев диагностики АИП. Наиболее полно на сегодняшний день отражают накопленный международный научный опыт по проблеме АИП обновленные диагностические критерии HISORt (2009 г.) и M-ANNHEIM (2010 г.), отличающиеся от предшествующих версий отсутствием необходимости в проведении эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии, акцентом на осуществление дифференциальной диагностики с раком ПЖ и новыми гистологическими особенностями.

Заключение. Анализ представленных в литературе данных свидетельствует об эффективности применения кортикостероидных гормонов при АИП, использование которых уменьшает воспаление в ПЖ, что способствует улучшению течения экзокринной и/или эндокринной панкреатической недостаточности. Однако до сих пор недостаточно изучены долгосрочные результаты применения стероидов в отношении этого заболевания.

Ключевые слова: аутоиммунный панкреатит, критерии диагноза, лечение, прогноз.

Autoimmune pancreatitis: algorithms of diagnostics and approaches to treatment

Yu.A. Kucheryavy, T.S. Oganessian

The aim of review. To present generalized literature data on diagnostics and treatment of autoimmune pancreatitis (AIP).

Original positions. AIP is the rare cause of acute and chronic pancreatitis. Diagnostics of AIP is complex enough because of low specificity of clinical pattern and diversification of extrapancreatic lesions and frequently requires differential diagnostics with pancreatic cancer, especially at patients of medium age. Up to now no common opinion concerning value of this or that criteria of AIP diagnostics is achieved. Cumulative international scientific experience AIP issue is represented by modified diagnostic criteria HISORt (2009) and M-ANNHEIM (2010) most completely for today. They are characterized by absence of necessity in endoscopic retrograde cholangiopancreatography, accentuation on differential diagnostics with cancer of the pancreas and new histological features, that distinguish them from previous diagnostic criteria versions.

Conclusion. Analysis of the literature data testifies efficacy of corticosteroid hormones at AIP which application reduces inflammation in the pancreas that promotes improvement of course of exocrine and/or endocrine pancreatic insufficiency. However up to now long-term results of steroid application for this disease is investigated insufficiently.

Key words: autoimmune pancreatitis, diagnostic criteria, treatment, prognosis.

Точная распространенность аутоиммунного панкреатита (АИП) не известна. Частота регистрации в эпидемиологических исследованиях этого редкого заболевания колеблется в пределах 4,8–5,8% относительно прочих этиологических форм панкреатита, достигая 0,71 на 100 000 населения. По данным большинства исследований, наиболее часто оно возникает у мужчин (соотношение мужчин и женщин в пределах 2:1–5:1) [4, 23]. Средний возраст манифестации клинической картины АИП на 10–20 лет выше, чем таковой при прочих этиологических вариантах хронического панкреатита [16].

В Марсельско-Римской классификации 1988 г. впервые к третьей группе панкреатитов (хронический воспалительный панкреатит) был отнесен и АИП, характеризующийся уменьшением объема панкреа-

тической паренхимы, прогрессирующим фиброзом и мононуклеарной инфильтрацией. Японское панкреатологическое общество (Japan Pancreas Society) в 1995 г. признало АИП как подтип хронического панкреатита, характеризующийся диффузным или центральным нерегулярным сужением главного панкреатического протока [23]. И только в этиологической классификации TIGAR-O это заболевание рассматривалось как отдельная этиологическая форма. Были выделены 2 типа АИП: изолированный и синдром аутоиммунного хронического панкреатита [10]. Отличия между этими двумя формами заключались по факту наличия или отсутствия сопутствующего аутоиммунного заболевания – первичного билиарного цирроза печени, первичного склерозирующего холангита, синдрома Шегрена и воспалительных забо-

леваний кишечника. При отсутствии подобной ассоциации и наличии клинко-инструментальных маркеров АИП – рекомендовалось ставить диагноз «изолированный АИП».

«Аутоиммунный панкреатит» – наиболее адекватный термин, подчеркивающий механизмы патогенеза и определяющий тактику последующего лечения, в частности терапию *глюкокортикоидами* (ГКС) [4, 5, 8]. Наличие параллельно протекающего АИП является всего лишь дополнительным критерием, подчеркивающим аутоиммунный генез заболевания [5, 6].

В настоящее время принято считать, что АИП – системное заболевание соединительной ткани, поражающее не только *поджелудочную железу* (ПЖ), но и другие органы – билиарный тракт, кишечник, слюнные железы, лег-

Таблица 1. Отличия гистопатологических типов АИП

Показатель	I тип	II тип
Возраст/пол	Старше 50 лет, преимущественно мужчины	Молодые, чаще болеют женщины
Встречаемость	Равномерное распределение во всем мире	Преимущественно в Европе и США
Уровни IgG и IgG ₄ в плазме крови	Повышенные	Чаще нормальные
Аутоантитела в плазме крови	Выявляются	Не выявляются
Протоковый эпителий	Сохранен	Гранулоцитарная деструкция
Наличие экстрапанкреатических проявлений	Редко язвенный колит. Чаще склерозирующий холангит – 60%, сиалоаденит – 13%, ретроперитонеальный фиброз – 9%, интерстициальный нефрит – 9%, лимфоаденопатия – 9%, тиреоидит – 7%, интерстициальная пневмония – 7%, псевдоопухоли – 2%	Чаще выявляется язвенный колит, возможно сочетание с синдромом Эванса и тиреоидитом Хашимото
Гистологические признаки	Инфильтрация паренхимы ПЖ лимфоцитами и IgG ₄ -позитивными плазмócитами, муароформный фиброз, облитерирующий флебит	Перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация и флебит, но последний менее выражен, чем при I типе; типична инфильтрация стенки протоков нейтрофильными гранулоцитами

кие, почки, лимфатические узлы, а также забрюшинное пространство [2, 8]. Может иметь место или поражение только ПЖ, или АИП может протекать с внепанкреатическими изменениями (повреждениями) – одним или несколькими.

Классификация

Установлены 2 гистопатологических типа: I тип – лимфоплазмозитарный склерозирующий панкреатит, II тип – идиопатический протоково-концентрический панкреатит с гранулоцитарными эпителиальными повреждениями [7, 19] (табл. 1).

По локализации повреждения выделяют диффузную и очаговую формы, последняя из которых наиболее часто встречается в головке ПЖ и имитирует рак этого органа, особенно при вовлечении в воспалительный процесс холедоха с его сужением и развитием механической желтухи [1, 6, 15, 16]. В значительной степени затрудняет проведение дифференциальной диагностики АИП и рака повышенный уровень СА 19-9, облигатно возрастающий при синдроме холестаза любого генеза [6].

Механизмы и причины развития АИП до настоящего времени точно не установлены. Первый шаг в развитии заболевания – антигенное повреждение панкреатических протоков или ацинарных клеток. 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 принимают участие и CD8⁺ Т-лимфоциты, выполняющие функцию цитотоксических клеток [5, 6].

Как известно, нарушения механизмов апоптоза играют ведущую роль в патогенезе многих аутоиммунных заболеваний. Срыв этих механизмов составляет основу патогенеза развития последних в связи с сохранением аутореактивных лимфоцитов в организме. Повышенное накопление активированных Т-клеток способствует персистированию аутоиммунных реакций, одним из проявлений которого и считают АИП.

Клиническая картина

Главная особенность симптоматики АИП – умеренная выраженность проявлений панкреатита без острых атак либо отсутствие таких проявлений. В клинической картине заболевания выделяют следующие симптомы и синдромы [5, 6, 8, 17]:

- болевой абдоминальный синдром – характеризуется малой интенсивностью; более чем в половине случаев боли вообще отсутствуют, частота их регистрации не превышает 27–50%; в 20% случаев боли исходно локализуются в спине;
- симптомы механической желтухи (желтушность кожного покрова, кожный зуд, обесцвеченный стул и др.), возникающие у 30–79% пациентов из-за стеноза интрапанкреатической части общего желч-

ного протока и/или ассоциированных стриктур желчевыводящих путей, чаще холедоха или общего печеночного протока;

- симптомы неспецифической диспепсии (10%);

- нарушение экзо- и эндокринной функции ПЖ (типично быстрое прогрессирование экзо- и эндокринной недостаточности из-за выраженной воспалительной инфильтрации панкреатических островков и ацинусов). Особенность функциональных нарушений – относительно более благоприятное течение сахарного диабета (по сравнению с другими этиологическими формами хронического панкреатита) с возможным частичным обратным развитием, а в ряде случаев и полной редукцией функциональных нарушений на фоне патогенетической терапии ГКС;

- похудание как следствие анорексии и/или плохо контролируемого сахарного диабета, и/или клинически значимой мальабсорбции в результате экзокринной панкреатической недостаточности;

- астенический синдром (часто больные жалуются на общую слабость, повышенную утомляемость);

- симптомы поражения других органов (слюнных желез, почек, легких, печени и т. д.).

Учитывая относительно редкую встречаемость АИП, самые крупные работы насчитывают десятки, реже сотни наблюдений. При этом имеется определенная вариабельность клинических данных в разных регионах мира, что представлено в табл. 2 [17].

Таблица 2. Клинические особенности АИП в разных регионах мира (по К. Okazaki и соавт. [17] с изм.), %

Показатель	Япония, n=127	США, n=28	Германия, n=36	Италия, n=87	Великобритания, n=28
Желтуха	61	79	14	44	64
Боль	13	50	33	20	18
Признаки острого панкреатита	2	25	64	32	0
Внепанкреатические изменения	63	75	44	15	82
Ассоциация с воспалительными заболеваниями кишечника	3	11	8	30	14

Таблица 3. Критерии диагностики АИП в разных регионах мира

Страна	Критерии
Япония	Японские, Азиатские
Ю. Корея	Корейские, Азиатские
США	HISORt*
Германия	M-ANNHEIM**, Азиатские
Италия	Итальянские
Великобритания	HISORt

*HISORt – аббревиатура: Histology (гистологические признаки), Imaging (лучевые), Serology (серологические), Over organ involvement (вовлечение других органов), Response to steroid therapy (ответ на терапию ГКС). Критерии предложены группой ученых клиники Мейо (Рочестер, Миннесота) в 2006 г. [8];

**M-ANNHEIM – аббревиатура: Multiple (многофакторная), Alcohol (алкоголь), Nicotine (курение), Nutrition (нутритивные факторы), Heredity (наследственность), Effluent pancreatic duct factors (факторы, влияющие на отток секрета ПЖ – обструкция), Immunological factors (иммунологические факторы), Miscellaneous and Metabolic factors (различные другие и метаболические факторы). Критерии предложены группой ученых медицинского факультета Маннгейма, университета Хейдельберга; Маннгейм, Германия [21]; критерии АИП были усовершенствованы и предложены этой же группой авторов в 2010 г. [20].

Диагностические критерии

До сих пор не достигнуто единого мнения по поводу диагностической ценности тех или иных критериев диагностики АИП. В разных регионах мира существуют различные классификации [7, 8, 15, 19], что наглядно демонстрируется данными табл. 3. Причина тому и клинически малоспецифичная картина АИП, и разнообразие экстрапанкреатических повреждений.

В 2002 г. были разработаны критерии Японского общества

панкреатологов, пересмотренные в 2006 и 2009 гг. [16, 17, 23]. В них учитываются только 3 критерия (визуализация, серология, гистология) без учета внепанкреатических изменений и ответа на терапию ГКС, что может служить очевидной причиной гиподиагностики АИП [8, 20].

В практическом отношении значительно более удобными были Корейские диагностические критерии, предложенные в 2006 г. К. Kim и соавт. Эта система была частично основана на предложенных ранее Японских критериях [14].

В 2008 г. были предложены **Азиатские критерии АИП**, которые объединили Японские и Корейские критерии [18]:

– **критерий I-1:** методики визуализации – ультразвуковое исследование, компьютерная или магнитно-резонансная томография – демонстрируют диффузное/сегментарное/локальное увеличение ПЖ, имитирующее солидную опухоль и/или имеющее гипэхогенный «ободок»;

– **критерий I-2:** методики визуализации – *эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРХПГ)* – демонстрируют диффузное/сегментарное/локальное сужение панкреатических протоков, часто сочетающееся со стенозом общего желчного протока;

– для установления диагноза обязательно сочетание I-1 и I-2;

– **критерий II:** повышенный уровень IgG или IgG₄ в плазме крови или наличие аутоантител;

– **критерий III:** лимфоплазмочитарная инфильтрация в сочетании с фиброзом и выраженной IgG₄-положительной инфильтрацией.

АИП может быть диагностирован, когда имеется сочетание критерия I со II или III критериями либо когда гистологическое исследование подтверждает наличие лимфоплазмочитарного склерозирующего панкреатита в резецированной ПЖ. Авторами был также выделен *дополнительный, IV кри-*

Таблица 4. Итальянские критерии диагностики АИП (Верона, 2003, 2009; по L. Frulloni и соавт. [11])

Гистология	Перидуктальная лимфоплазмочитарная инфильтрация; наличие гранулоцитарных эпителиальных повреждений; отсутствие признаков атипии эпителия
Предполагающие диагноз методики визуализации	Диффузное или очаговое поражение ПЖ, отсутствие расширения главного панкреатического протока при диффузной форме; отсутствие перипанкреатических и сосудистых повреждений
Ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями	Язвенный колит и болезнь Крона, синдром Шегрена, первичный билиарный цирроз, склерозирующий холангит, ретроперитонеальный фиброз, аутоиммунный тиреоидит, тубулоинтерстициальный нефрит, увеит, болезнь Микулича
Ответ на терапию ГКС	Разрешение симптомов, редукция всех признаков, включая рентгенологические маркёры

Для установления диагноза достаточно:

- у оперированных пациентов – результатов гистологического исследования;
- у неоперированных – сочетание 3 и более вышеуказанных критериев

Таблица 5. Обновленные критерии HISORt (клиника Мейо, США, 2009 [9])

Группа А Гистология (определенные признаки)	Диагностическая гистология (H_1): 1) в резецированных образцах; 2) биопсия ПЖ в зоне с наиболее выраженными изменениями ¹
Группа В Методики визуализации ² и другие признаки	Типичные признаки АИП по данным методик визуализации ³ (I_1) в сочетании с: – повышением уровня IgG_4 в плазме крови (S_1/S_2); – вовлечением других органов (O_1/O_2); – сочетаемые результаты гистологического исследования (H_2) ⁴
Группа С Ответ на терапию ГКС: – пациенты групп А или В; – пациенты без типичных визуализационных признаков, но с другими возможными маркерами АИП	Ответ на терапию ГКС (Rt_1) – разрешение/улучшение панкреатических и/или внепанкреатических повреждений у больных с показаниями для терапии стероидами: 1) пациенты групп А или В; 2) пациенты без типичных визуализационных признаков (I_2/I_3) в отсутствие данных за рак, имеющие один из основных (S_1, O_1) ⁵ или два предполагаемых (S_2, O_2, H_2) ⁶ признаков АИП; 3) применение ГКС в отсутствие убедительных или косвенных признаков АИП должно использоваться крайне осторожно

Примечания:

¹проводится в том случае, если у больного имеется очаговое образование в ткани ПЖ и/или механическая желтуха как следствие обструкции терминального отдела холедоха в отсутствие убедительных доказательств злокачественного процесса или недостаточности других диагностических признаков АИП (серологических, вовлечение других органов, в том числе и с точки зрения доступности для биопсии);

²компьютерная или магнитно-резонансная томография;

³диффузное поражение ПЖ с наличием гиподенсивного ободка по периферии органа, диффузное сужение главного панкреатического протока с неровностью его контуров;

⁴фиброз в сочетании с лимфоплазматичной инфильтрацией;

⁵повышение уровня IgG_4 более чем в 2 раза от верхней границы референтного интервала (S_1) или убедительные доказательства внепанкреатических поражений (O_1);

⁶повышение содержания IgG_4 менее чем в 2 раза от верхней границы референтного интервала (S_2), клинические/радиологические признаки внепанкреатических поражений (O_2), сопоставимые гистологические изменения (H_2).

терий – положительный ответ на терапию ГКС. При этом отмечено, что диагностическое лечение стероидами может проводиться только опытным специалистом-панкреатологом (в РФ такая врачебная специальность отсутствует), только у больных с критерием I (отрицательные или недоступные критерии II и III) при отсутствии данных за рак ПЖ [18].

Итальянские критерии (табл. 4). В соответствии с Итальянскими критериями, *во-первых*, нет необходимости проводить всем больным ЭРХПГ: базисными методами визуализации признаны неинвазивные компьютерная и магнитно-резонансная томография, что значительно облегчает скрининг, а также делает его более безопасным. *Во-вторых*, имеется критерий сочетаемости с внепанкреатическими повреждениями. *В-третьих*, не выделяется, какой из критериев основной [11].

На наш взгляд, самыми активными, наиболее полно на сегодняшний день отражающими накопленный международный научный опыт по проблеме АИП, являются обновленные критерии HISORt (2009 г.) [9] и M-ANNHEIM (2010 г.) [20] (табл. 5 и 6), отличающиеся от предшествующих версий отсутствием необходимости в проведении ЭРХПГ, акцентом на проведение дифференциальной диагностики с раком ПЖ и новыми гистологическими особенностями.

Лечение

Препаратами выбора являются кортикостероиды. Рекомендуются средними дозами считаются 30–40 мг/сут (из расчета на преднизолон), которые используются, как правило, в течение от 4 до 8 нед. Первичный ответ на терапию ГКС может быть оценен уже через 3–4 нед [5, 6, 16]. В послед-

нее время появились публикации, в которых рекомендуются более высокие дозы преднизолона (1 мг/кг массы тела больного в сутки), но более коротким курсом (2–3 нед) с последующим постепенным снижением по 5 мг в неделю до полной отмены [11]. Исходя из известных японских рекомендаций, следует назначать меньшие дозы преднизолона для стартовой терапии (0,6 мг/кг массы тела больного в сутки), но с более плавной отменой – 5 мг в 2 нед под четким контролем методик визуализации, свидетельствующих об эффективности лечения [13].

Основными признаками, позволяющими оценить эффективность терапии ГКС, являются [6]:

- редукция биохимических маркеров холестаза;
- уменьшение концентрации в плазме крови IgG_4 и различных аутоантител (в случае их исходного повышения);

Таблица 6. Обновленные критерии M-ANNHEIM (Маннгейм, Германия, 2008, 2010 [20])

I	Гистология	Типичные гистологические признаки
II	Визуализация и серология	Типичные признаки по данным методик визуализации ¹
III	Ответ на терапию ГКС	– Явные признаки вовлеченности ПЖ ² и – Повышение уровня IgG ₄ или вовлечение других органов с иммуногистохимическим подтверждением IgG ₄ -позитивности тканей, или другие аутоиммунные заболевания, или другие аутоантитела – Ответ на терапию ГКС или другими иммуносупрессивными агентами
IV	Серология и другие аутоиммунные заболевания	Явные признаки вовлеченности ПЖ ² и повышение уровня IgG ₄ , и другие аутоиммунные заболевания
V	Серология или другие аутоиммунные заболевания	Явные признаки вовлеченности ПЖ ² и повышение уровня IgG ₄ или другие аутоиммунные заболевания
I или II, или III – определенный АИП IV – вероятный АИП V – возможный АИП		

Примечания:

¹компьютерная или магнитно-резонансная томография или ЭРХПГ в сочетании с повышением уровня IgG₄ или других аутоантител, например антинуклеарных;

²признаки панкреатита или атрофия паренхимы ПЖ с признаками недостаточности.

• положительная динамика по данным инструментальных методов исследования – уменьшение размеров и восстановление структуры ПЖ (редукция гипоехогенности), редукция иррегулярного стеноза главного панкреатического протока;

• стабилизация течения (или редукция) сахарного диабета;

• уменьшение проявлений экзокринной недостаточности ПЖ;

• редукция типичных морфологических признаков АИП по данным динамической тонкоигольной биопсии ПЖ;

• улучшение течения сопутствующих АИП заболеваний, имеющих с ним общие патогенетические звенья (воспалительные заболевания кишечника и др.), и/или внепанкреатических повреждений (ретроперитонеальный фиброз 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 злокачественными новообразованиями. Малоинвазивные методики – стентирование холедоха и/или главного панкреатического протока с целью декомпрессии протоковой

системы – являются более предпочтительными. При невозможности их выполнения накладывается гепатикоэнтеро- или холецистоэнтероанастомоз. К сожалению, большое количество пациентов с очаговой формой АИП и вовлечением холедоха (как правило, явления ассоциированного с АИП терминального холангита, значительно реже за счет компрессии) были оперированы в объеме панкреатодуоденальной резекции ПЖ, тогда как ретроспективно такой объем хирургического вмешательства можно признать чрезмерным.

Предполагают, что при недостаточной эффективности ГКС возможна терапия азатиоприном.

При длительной терапии преднизолоном требуется контроль за течением заболевания:

• оценка субъективных симптомов;

• диагностика нарушений экзо- и эндокринной функции ПЖ;

• контроль показателей общего и биохимического анализов крови, уровня в плазме IgG₄;

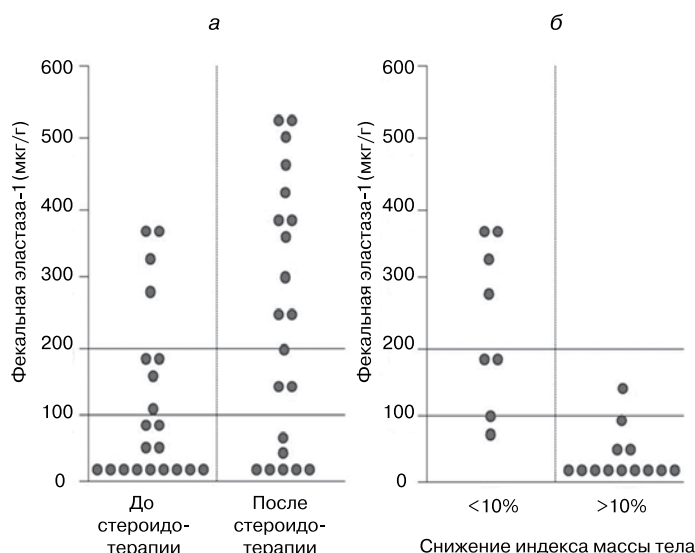
• контроль маркеров аутоиммунитета;

• контроль за состоянием паренхимы ПЖ и главного панкреатического протока с помощью различных методик визуализации.

В качестве альтернативного кортикостероидам лечения (особенно при сочетании с холестазом на фоне терминального стеноза холедоха и сахарного диабета) предлагаются препараты урсодезоксихолевой кислоты (Урсофальк), обладающие гепатопротективной и иммуномодулирующей активностью. Клинический эффект при их использовании заключается в снижении маркеров холестаза, уменьшении размеров ПЖ и стабилизации сахарного диабета. Назначение в дозе 12–15 мг на 1 кг массы тела больного курсом от 4 нед оказывает благоприятное действие при АИП, особенно в случаях вовлечения в патологический процесс билиарной системы [24].

Прогноз

Прогноз при АИП зависит от тяжести осложнений, сопутствующих аутоиммунных заболеваний и сахарного диабета [6]. Относительно редкая распространенность АИП, использование разных диагностических критериев в странах Азии, Западной Европы и США, часто встречаемый «радикализм» в подходах к лечению (панкреатодуоденальная резекция с установлением диагно-



Показатели фекальной эластазы у больных АИП. Горизонтальные линии демонстрируют границу между тяжелой (менее 100 мкг/г) и умеренной (100–200 мкг/г) экзокринной панкреатической недостаточностью (по L. Frulloni и соавт., 2010 [12])

а – до и после терапии стероидами; **б** – у лиц с наличием или отсутствием клинически значимого снижения индекса массы тела

за постфактум) привели к тому, что долгосрочный прогноз у больных АИП не известен. Однако первые исследования в этом направлении все же есть.

Так, целью одной из последних работ, проведенных итальянскими учеными, была оценка экзо- и эндокринной функций у пациентов, страдающих АИП, до и после стероидной терапии [12]. В исследование был включен 21 пациент (13 мужчин и 8 женщин, средний возраст $43 \pm 16,5$ года) с диагнозом АИП за период 2006–2008 гг. Проводилось исследование панкреатической эластазы-1 кала и маркеров сахарного диабета до стероидной терапии и в течение 1 мес от начала лечения. Панкреатическая эластаза-1 до начала терапии составила в среднем 107 ± 126 мкг/г. У 13 (62%) больных диагностирована тяжелая панкреатическая недостаточность (фекальная эластаза <100 мкг/г кала), у 4 (19%) – легкая недостаточность (100–200 мкг/г), остальные 4 пациента (19%) характеризовались сохранной функцией ПЖ (>200 мкг/г кала). При этом явные клинические признаки стеатореи обнаружены при первичном

осмотре только у 14% больных. Более низкие значения эластазы кала зарегистрированы при диффузной форме по сравнению с очаговой, но без статистических отличий. Важно отметить, что низкие значения эластазы кала коррелировали также и с индексом массы тела, встречаясь преимущественно у пациентов с редукцией массы тела более 10% от начала болезни ($p < 0,0001$) – см. рисунок.

Диагноз сахарного диабета в ходе исследования был установлен у 10 больных. При этом до начала терапии он имел место только у 5 (24%) пациентов, у каждого из которых выявлен очень низкий уровень фекальной эластазы-1 (<19 мкг/г). В 90% случаев назначалась инсулинотерапия, в 10% – пероральные гипогликемические средства. После завершения терапии ГКС потребность в инсулинотерапии отмечалась только у 4 человек, причем именно у них были крайне низкие значения фекальной эластазы до и после лечения, что свидетельствует о тяжести поражения как экзокринной, так и эндокринной паренхимы ПЖ.

Через 1 мес от начала применения ГКС показатели эластазы-1

кала увеличились у всех пациентов, что в среднем достоверно превысило исходный уровень до начала лечения (237 ± 193 мкг/г кала; $p = 0,001$) – см. рисунок. Однако у 7 пациентов сохранялись низкие показатели, свидетельствующие о тяжелой панкреатической недостаточности, у 4 из них имелся инсулинозависимый сахарный диабет.

Таким образом, исследователи сделали вывод, что течение экзокринной и/или эндокринной панкреатической недостаточности при АИП улучшается после проведения стероидной терапии. При этом у части пациентов наблюдаются необратимые изменения в ПЖ, что сопровождается стойкими функциональными нарушениями работы органа (тяжелая внешнесекреторная недостаточность и сахарный диабет). В данной работе не отмечена зависимость длительности анамнеза заболевания до диагностирования и начала применения ГКС. Возможно, именно своевременность установления диагноза будет играть роль в перспективной успешности терапии ГКС в плане отсроченных результатов и способствовать повышению шансов на обратимость функциональных нарушений работы ПЖ. Другими словами, вероятно, на ранних стадиях АИП, когда максимально выражена воспалительная инфильтрация и минимален фиброз, снижение функции ПЖ условно обратимо после терапии стероидами. При длительном течении заболевания прогрессирующий фиброз экзо- и эндокринной паренхимы ПЖ приводит к необратимой утрате функции органа. Очевидно, что даже на данной стадии терапия ГКС необходима, так как подобный подход является основным методом предотвращения дальнейшего прогрессирования функциональной недостаточности ПЖ.

Заключение

Диагностика АИП довольно сложна, что обусловлено как достаточно редкой встречаемо-

стью этой нозологической формы, относительно малой ее изученностью и отсутствием даже общих представлений об этом заболевании у большинства практикующих врачей, так и определенным полиморфизмом клинических признаков патологии, выявляемых с помощью лабораторных и инструментальных методов исследования.

Своевременная терапия кортикостероидными гормонами у части больных способна предотвратить прогрессирующее снижение панкреатической функции, что, по всей видимости, зависит от длительности персистирования патологического процесса в поджелудочной железе. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы

оценить долгосрочный прогноз при лечении стероидами.

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

Список литературы

1. Егоров В.И., Вишневский В.А., Щеголев А.И. и др. Локальная форма аутоиммунного панкреатита // Хирургия. – 2008. – № 3. – С. 64–66.
2. Кучерявый Ю.А. Внепанкреатические изменения при аутоиммунном панкреатите // Cons. medicum. – 2007. – № 1. – С. 7–13.
3. Маев И.В., Буеверов А.О., Котенко Е.С., Кучерявый Ю.А. Трудный диагноз: аутоиммунный панкреатит // Клинический перспект. гастроэнтерол. гепатол. – 2007. – № 3. – С. 19–30.
4. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. – М.: Медицина, 2005.
5. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Аутоиммунный панкреатит // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2004. – Т. 14, № 6. – С. 47–55.
6. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
7. Chari S.T., Kloppel G., Zhang L. et al. Autoimmune Pancreatitis International Cooperative Study Group (APICS). Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document // Pancreas. – 2010. – Vol. 39, N 5. – P. 549–554.
8. Chari S.T., Smyrk T.C., Levy M.J. et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2006. – Vol. 4. – P. 1010–1016.
9. Chari S.T., Takahashi N., Levy M.J. et al. A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2009. – Vol. 7, N 10. – P. 1097–1103.
10. Etemad B., Whitcomb D.C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120. – P. 682–707.
11. Frulloni L., Scattoni C., Falconi M. et al. Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104, N 9. – P. 2288–2294.
12. Frulloni L., Scattoni C., Katsotourchi A.M. et al. Exocrine and endocrine pancreatic function in 21 patients suffering from autoimmune pancreatitis before and after steroid treatment // Pancreatol. – 2010. – Vol. 10. – P. 129–133.
13. Kamisawa T., Okazaki K., Kawa S. et al. Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP // J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 45, N 5. – P. 471–477.
14. Kim K., Kim M., Kim J. et al. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, N 16. – P. 2487–2496.
15. Manfredi R., Graziani R., Cicero C. et al. Autoimmune pancreatitis: CT patterns and their changes after steroid treatment // Radiology. – 2008. – Vol. 247, N 2. – P. 435–443.
16. 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.
17. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T. et al. Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis // J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 45, N 3. – P. 249–265.
18. Otsuki M., Chung J.B., Okazaki K. et al. Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases provided by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and the Korean Society of Pancreatobiliary Diseases. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan–Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis // J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 43, N 6. – P. 403–408.
19. Sah R.P., Chari S.T., Pannala R. et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139, N 1. – P. 140–148.
20. Schneider A., Löhr J.M., Singer M.V. Comparison of the Mannheim diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis with other diagnostic criteria systems // Pancreatol. – 2010. – Vol. 10. – P. 277.
21. Schneider A., Löhr J.M., Singer M.V. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease // J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42, N 2. – P. 101–119.
22. Takuma K., Kamisawa T., Anjiki H. et al. Metachronous extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis // Intern. Med. – 2010. – Vol. 49, N 6. – P. 529–533.
23. 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.
24. Tsubakio K., Kiriya K., Matsushima N. et al. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid // Intern. Med. – 2002. – Vol. 41, N 12. – P. 1142–1146.