

Сегодня мы все являемся свидетелями того, как стремительно изменяется мировая и отечественная гастроэнтерология. С каждым годом перед врачами встают все новые и новые задачи. Углубляются наши знания об этиопатогенезе заболеваний пищеварительной системы, раскрываются фундаментальные механизмы их развития, появляются сведения о новых, доселе неизвестных, редких патологических состояниях. Требуют решения и традиционные вопросы: ранняя диагностика и предупреждение известных гастроэнтерологических заболеваний, внедрение новых эффективных методов лечения. В связи с этим сотрудниками редакции тематических номеров «Медичної газети «Здоров'я України» ведется целенаправленная работа по подбору наиболее важной и полезной информации для повседневной практики врача.

Подборка статей, которая будет выходить в рамках нашей новой рубрики, посвященной проблемам диагностики и терапии гастроэнтерологической патологии, очень своевременна, так как в последние годы изменяется взгляд на многие ее аспекты. В этот раз мы представляем публикацию, посвященную недостаточно известной широкому кругу клиницистов проблеме аутоиммунного панкреатита. Эта статья совсем недавно была опубликована в *American Journal of Gastroenterology*, который является официальным печатным органом Американской коллегии гастроэнтерологов (*The American College of Gastroenterology*; ACG) – общественной организации гастроэнтерологов, объединяющей более 10 тыс. ученых и клиницистов из 75 стран. В дальнейшем мы планируем ежемесячно знакомить наших читателей с новейшими достижениями современной гастроэнтерологии.



T.B. Gardner, M.J. Levy, N. Takahashi et al., Mayo Clinic (USA)

Ошибки в диагностике аутоиммунного панкреатита: о чем должен помнить клиницист

Аутоиммунный панкреатит (АП) – хроническое воспалительное заболевание поджелудочной железы, распространенность которого во всем мире неуклонно растет. Наиболее частые проявления АП имитируют клиническую картину рака поджелудочной железы (РПЖ). В то же время частота АП намного меньше таковой РПЖ. Следует отметить, что воспалительный процесс при АП хорошо купируется применением глюкокортикоидов, поэтому точный диагноз АП помогает избежать оперативного вмешательства.

АП относят к воспалительным заболеваниям поджелудочной железы. Несмотря на то что данная патология была описана еще в 1961 г., только в 1995 г. она получила современное название. Еще недавно АП классифицировали как панкреатическую манифестацию иммуноглобулин G₄ (IgG₄)-ассоциированного системного заболевания – фиброзно-воспалительного процесса, поражающего различные органы, в частности слюнные железы, желчные протоки, ретроперитонеальные образования, лимфоузлы.

У пациентов с АП заболевание часто проявляется безболевым желтухой и увеличением поджелудочной железы. При данных симптомах у пожилых больных следует заподозрить аденокарциному поджелудочной железы. Кроме того, при АП также могут возникать потеря аппетита, боль в животе и спине, повторная рвота и потеря массы тела. У пациентов с АП очень часто ошибочно устанавливают диагноз злокачественных новообразований поджелудочной железы или желчевыводящих путей, и до уточнения диагноза таким больным часто проводят оперативные вмешательства.

Для установления диагноза АП и проведения дифференциальной диагностики этого состояния с аденокарциномой поджелудочной железы используют формальные диагностические критерии клиники Мейо, японского панкреатологического общества, а также корейские критерии (табл. 1-3). В своей практике с 2005 г. мы придерживаемся критериев клиники Мейо – HISORt (HISORt является акронимом от английских терминов Histology, Imaging, Serology, Other organ involvement, Response to corticosteroid therapy – гистологические данные, результаты визуализационных, серологических исследований, вовлечение других органов, реакция на глюкокортикоидную терапию). Нами установлено, что при строгом следовании этим критериям они характеризуются высокой специфичностью и чувствительностью. Японское и корейское общества также недавно опубликовали консенсусные азиатские критерии. Несмотря на отличия между критериями клиники Мейо HISORt и консенсусными азиатскими критериями, они признают, что диагноз АП можно устанавливать при наличии одного или более критериев:

1) типичные гистологические изменения (например, при лимфоплазмозитарном склерозирующем панкреатите);

2) типичные рентгенографические изменения (например, диффузно увеличенная «колбасовидная» железа с нечеткими краями, панкреатический проток неравномерно сужен по всей длине), дополнительно подтвержденные результатами серологического или гистологического исследования;

3) у тщательно отобранных пациентов – регресс установленной визуализационной симптоматики при терапии кортикостероидами.

Отсутствие единого диагностического теста, недостаточное понимание всего спектра клинических форм АП и ограничения международного диагностического консенсуса обуславливают появление ошибок и трудностей в диагностике АП. Кроме того, высокая настороженность сделала АП диагнозом исключения. В результате этих факторов мы все чаще сталкиваемся с пациентами, которым неправильно установлен диагноз. Таким образом, возможны три типичных сценария: 1) лечение злокачественных новообразований поджелудочной железы или желчевыводящих путей кортикостероидами и/или иммуномодуляторами; 2) лечение хронического абдоминального болевого синдрома кортикостероидами и/или иммуномодуляторами; 3) проведение оперативных вмешательств при аутоиммунных заболеваниях.

Ошибочный диагноз АП у больных со злокачественным новообразованием поджелудочной железы

Установление ошибочного диагноза АП у больных с аденокарциномой поджелудочной железы является наиболее неблагоприятным сценарием, так как любая отсрочка с диагнозом может «закрыть» изначально узкое терапевтическое окно для удаления опухоли. При безболевым желтухе, если не подтверждена другая патология, следует заподозрить злокачественную опухоль поджелудочной железы, особенно при наличии в ней объемного образования низкой плотности, расширения панкреатического протока или атрофии органа.

Мы консультировали пациентов с объемными образованиями низкой плотности в поджелудочной железе, расширением панкреатического протока и отрицательным или «нетипичным» результатом тонкоигольной биопсии, которые длительное время получали кортикостероиды часто только на основании повышения уровня IgG₄. Согласно визуализационным критериям АП (японским, корейским и клиники Мейо) панкреатический проток должен быть неравномерно сужен на всем протяжении. Наличие объемных образований низкой плотности или расширения панкреатического протока, редко наблюдаемого при АП, должно насторожить в отношении РПЖ. Применение кортикостероидов при объемных образованиях поджелудочной железы на основании повышения уровня IgG₄ также чревато последствиями. Такая тактика может быть целесообразной при типичной диффузно увеличенной «колбасовидной» железе, а у пациентов с нетипичной визуализационной картиной необходимо получить дополнительные подтверждения АП, прежде чем назначить кортикостероиды.

Следует помнить, что почти у 10% пациентов с РПЖ уровень IgG₄ увеличен, но в большинстве случаев не превышает двух верхних пределов нормы. Таким образом, повышение уровня IgG₄, хоть и является ключевым признаком при АП, не может считаться диагностическим критерием. Несмотря на то что специфические маркеры АП отсутствуют, отмечено, что антитела к карбоангидразе II чаще встречаются в сыворотке крови больных АП, а не РПЖ.

Хотя критерии клиники Мейо и корейские критерии предусматривают оценку реакции на глюкокортикоидную терапию, использование этих препаратов целесообразно у тех пациентов, результаты обследования которых позволяют исключить онкопатологию (отрицательные результаты гистологического исследования биоптатов поджелудочной железы, подтвержденное сопутствующее аутоиммунное поражение других органов и/или повышение уровня сывороточного IgG₄). Кроме того, эффективность терапии должна быть объективно подтверждена, а результаты тщательно интерпретированы.

Объективное улучшение по данным послойного визуализационного исследования поджелудочной железы должно быть, безусловно, связано с применением глюкокортикоидов и наблюдаться практически сразу после начала их применения. Уменьшение сывороточной концентрации IgG₄ при применении глюкокортикоидов может отмечаться даже у пациентов со злокачественными образованиями поджелудочной железы, поэтому снижение этого показателя

Продолжение на стр. 66.

Ошибки в диагностике аутоиммунного панкреатита: о чем должен помнить клиницист

Продолжение. Начало на стр. 65.

в результате глюкокортикоидной терапии нельзя считать диагностическим маркером АП. Изменения в поджелудочной железе, наблюдаемые только при эндоскопическом ультразвуковом исследовании (с послойной визуализацией), обычно не характерны для АП и не должны использоваться в качестве основания для терапии. Субъективное улучшение, например снижение интенсивности боли и/или улучшение аппетита, не является критерием, так как оно может быть неспецифической и транзиторной реакцией на применение высоких доз глюкокортикоидов, в том числе у пациентов с онкопатологией.

Ошибочный диагноз АП при хронической абдоминальной боли

Пациентам с функциональным абдоминальным болевым синдромом часто устанавливают диагноз АП. Среди таких больных преобладают молодые женщины с жалобами на вздутие, тяжесть в животе после еды и боль. Незначительное повышение уровня (не выше 2-3-кратного) амилазы и/или липазы становится основанием для поиска заболевания поджелудочной железы. АП ошибочно диагностируется у этих пациентов на основании ложноповышенного уровня IgG₄ в сыворотке крови или других маркеров аутоиммунного процесса (антинуклеарных антител, ревматоидного фактора), неправильной интерпретации хорошей визуализации поджелудочной железы как «колбасовидного увеличения», ятрогенных пост-сфинктеротомических стриктур желчного или панкреатического протока или «аномальных» результатов эндоскопического ультразвукового исследования поджелудочной железы при нормальной картине послойной визуализации. Таких пациентов впоследствии длительно лечат глюкокортикоидами и/или иммуномодуляторами.

АП манифестирует абдоминальной болью менее чем у половины больных. Боль в этом случае малоинтенсивная, редко требует применения наркотических анальгетиков, кроме случаев острого панкреатита. Хронические диспептические проявления при АП не характерны. Поскольку сывороточный уровень IgG₄ имеет низкое положительное прогностическое значение, его повышение у больных с хронической диспепсией, вероятно, является ложноположительным. Начало глюкокортикоидной терапии часто приводит к транзиторному уменьшению выраженности функциональной симптоматики, но не к стойкому выздоровлению. Кроме того, истинный ответ на глюкокортикоидную терапию следует подтверждать объективными маркерами, такими как уменьшение увеличенной поджелудочной железы или исчезновение стриктур протоков при визуализационном исследовании, или нормализация сывороточного уровня IgG₄. Как показывает опыт, обычно при лечении АП глюкокортикоидами наступает полная ремиссия.

Ошибочный диагноз онкопатологии при АП

В литературе описаны случаи оперативных вмешательств при АП, ошибочно диагностированном новообразование поджелудочной железы. У 11% пациентов, которым в клинике Мейо с 1985 по 2001 год провели резекцию головки поджелудочной железы в связи с доброкачественным новообразованием, впоследствии был диагностирован АП. К счастью, с введением в практику различных диагностических критериев такие случаи встречаются все реже. Тем не менее, когда диагноз АП не может быть установлен с помощью современных диагностических критериев, пациентов следует направлять на консультацию к хирургу.

При применении диагностических критериев АП клиники Мейо, японских или корейских обязательным условием является проведение визуализационных исследований. Всем пациентам проводят двухфазную контрастную компьютерную томографию. Если диагноз остается сомнительным, следует

прибегнуть к магнитно-резонансной холангиопанкреатографии или эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. По возможности необходимо получить образцы тканей поджелудочной железы посредством эндоскопической или чрескожной биопсии, гистологическое исследование которых позволит установить наличие лимфоплазматического инфильтрата. Однако патологический диагноз может быть приемлем только в случае интерпретации результатов патологом, имеющим достаточный опыт в диагностике этого заболевания. Когда перед врачом возникает необходимость выбора — проводить глюкокортикоидную терапию или прибегнуть к оперативному лечению, — то в первом случае объективным маркером является успешность выбранной тактики в четко очерченной перспективе, но не более чем через 4 нед. Так, в проспективном исследовании Мооп и соавт. 22 пациентам с подозрением на АП и нетипичными результатами визуализационного исследования с целью дифференциального диагноза с РПЖ была проведена пробная 2-недельная глюкокортикоидная терапия с последующей оценкой ее результатов. Однако если даже после короткого курса пробной глюкокортикоидной терапии диагноз остается сомнительным, целесообразно прибегнуть к оперативному вмешательству.

Выводы

АП все чаще включается в круг диагностического поиска при заболеваниях панкреатобилиарной зоны, поэтому возможность ошибочного диагноза увеличивается. В настоящее время критерии АП различных школ полностью не согласованы и международный консенсус по его диагностике не достигнут. Минимизировать частоту ошибочных диагнозов можно, в частности, акцентировав внимание клиницистов на основных типах и источниках ошибок.

С целью помочь клиницисту избежать ошибок в диагностике этого заболевания нами были подготовлены практические рекомендации.

- ✓ В клинической практике для диагностики АП и дифференциации его от онкопатологии необходимо использовать критерии клиники Мейо (HISORt), Японского панкреатологического общества и корейские критерии.
- ✓ Следует помнить, что АП встречается реже, чем аденокарцинома поджелудочной железы или холангиокарцинома.
- ✓ Сывороточный уровень IgG₄ повышен у 5% пациентов без панкреатической патологии, 10% — с РПЖ, 6% — с хроническим панкреатитом. Таким образом, повышенный уровень IgG₄ не является специфическим маркером АП.
- ✓ Повышенный уровень IgG₄ может снижаться у больных РПЖ, которых ошибочно лечат глюкокортикоидами.
- ✓ До начала глюкокортикоидной терапии необходимо убедиться, что определен диагностический маркер, который будет объективно свидетельствовать об успешности лечения.
- ✓ Ответ на глюкокортикоидную терапию при АП наблюдается в среднем через 2-4 нед лечения. При отсутствии объективного улучшения через 4 нед диагноз АП необходимо исключить.
- ✓ Глюкокортикоиды часто вызывают субъективное улучшение течения заболевания даже при отсутствии АП.
- ✓ Перед началом глюкокортикоидной терапии необходимо провести гистологическое исследование очаговых объемных образований поджелудочной железы.

Поскольку установление диагноза АП является трудной задачей, при принятии решения необходимо применять мультидисциплинарный подход, а в отдельных случаях — направлять пациентов в специализированные центры.

Статья напечатана в сокращении.

Оригинал статьи опубликован Am J Gastroenterol 2009; 104: 1620-1623.

Перевел с англ. Олег Мазуренко

Таблица 1. Критерии АП клиники Мейо (HISORt)

Диагностические критерии	
Гистологические	Перипротоковая лимфоплазматическая инфильтрация с облитерирующим флебитом и веретенообразным фиброзом и/или лимфоплазматический инфильтрат с веретенообразным фиброзом и обилием IgG ₄ -продуцирующих клеток (≥10 в поле зрения)
Визуализационные	Типичные: диффузно увеличенная железа с размытыми краями, главный панкреатический проток — диффузно неоднородный, растянутый. Другие: очаговая гиперплазия, очаговые стриктуры панкреатического протока, атрофия поджелудочной железы, кальцификаты, панкреатит
Серологические	Повышение уровня IgG ₄ (нормальные значения 8-140 мг/дл)
Вовлечение других органов	Воротные/внутрипеченочные стриктуры желчевыводящих путей, стриктуры дистальных желчевыводящих путей, поражение слюнных/околоушных желез, медиастинальная лимфоаденопатия, ретроперитонеальный фиброз
Реакция на глюкокортикоидную терапию	Разрешение либо значительное улучшение клиники панкреатических/экстрапанкреатических проявлений
Группы диагностических критериев (пациенты с наличием одной или более групп критериев больны АП)	
Группа А (диагностическая гистология поджелудочной железы)	Биоптат с наличием лимфоплазматического склероза и/или ≥10 IgG ₄ -продуцирующих клеток в поле зрения
Группа В (типичные результаты визуализационного и серологического обследования)	Диффузно увеличенная поджелудочная железа с размытыми краями при компьютерной и магнитно-резонансной томографии, диффузно неоднородный панкреатический проток при панкреатографии и повышенный уровень IgG ₄ в сыворотке
Группа С (реакция на кортикостероидную терапию)	Поражение поджелудочной железы неясного генеза по результатам исключения заболеваний различной этиологии, повышенный уровень IgG ₄ в сыворотке и/или вовлечение других органов, подтвержденное обнаружением IgG ₄ -продуцирующих клеток и разрешение либо значительное улучшение клиники панкреатических/экстрапанкреатических проявлений при применении глюкокортикоидов

Таблица 2. Диагностические критерии АП Японского панкреатологического общества

Диагностические критерии (для установления диагноза АП необходимо сочетание критериев I и II и/или III)	
I. Визуализационные	Диффузное неоднородное (более 1/3 длины) сужение главного панкреатического протока и увеличение железы
II. Лабораторные	Аномально высокий уровень сывороточного гамма-глобулина и/или IgG ₄ , или наличие антител
III. Гистопатологические	Выраженная лимфоплазматическая инфильтрация и плотный фиброз

Таблица 3. Корейские диагностические критерии АП (по Киму)

Диагностические критерии (для установления диагноза АП необходимо сочетание критериев I и любых других (II-IV))	
I. Визуализационные (обязательные)	Диффузное увеличение (отек) поджелудочной железы при компьютерной томографии; диффузное или сегментарное неоднородное сужение главного панкреатического протока при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии
II. Лабораторные	Высокий уровень IgG или IgG ₄ , или наличие антител
III. Гистопатологические	Фиброз и лимфоплазматическая инфильтрация
IV. Реакция на глюкокортикоидную терапию	Ремиссия