

© А.А. Ягупова¹, Е.А. Корниенко¹,
Т.Б. Лобода¹, С.А. Фади́на²

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»

Минздрава России;

²Детская городская клиническая больница
№ 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург

Резюме. Аутоиммунный панкреатит (АП) относится к числу малоизученных заболеваний, в детском возрасте не описан. В статье приведены современные данные об эпидемиологии, механизмах развития, морфологических и клинических признаках АП, международные критерии его диагностики. Среди 57 наблюдавшихся авторами детей с установленным диагнозом хронического панкреатита у 4 был диагностирован АП, из них у 2 детей он был вторичным на фоне воспалительных заболеваний кишечника, а у 2 — первичным. При первичном АП заболевание протекало манифестно, выявлены иммунологические маркеры АП: повышенный уровень IgG4, антитела к лактоферрину, лечение преднизолоном приводило к быстрой редукции обострения, поддержание длительной ремиссии стало возможным на фоне лечения азатиоприном и ферментотерапии Креоном.

Ключевые слова: аутоиммунный панкреатит; иммунологические маркеры; ферментотерапия.

НОВЫЙ ДИАГНОЗ В ДЕТСКОЙ ПРАКТИКЕ: АУТОИММУННЫЙ ПАНКРЕАТИТ

Термин «аутоиммунный панкреатит» был впервые предложен К. Yoshida с соавт. в 1995 г применительно к хроническому панкреатиту, при котором были выявлены маркеры аутоиммунного воспаления [35]. Однако первое описание принадлежит Н. Sarles с соавт. [26], которые наблюдали особый случай панкреатита с гипергаммаглобулинемией, затем были сообщения о сочетании хронического панкреатита (ХП) с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как синдром Сьегрена, первичный склерозирующий холангит (ПСХ) или первичный билиарный цирроз [6, 15]. Эти находки подтвердили гипотезу о том, что аутоиммунный механизм может лежать в основе ХП. Позднее было описано несколько случаев аналогичного ХП без каких-либо системных аутоиммунных проявлений, что позволило выдвинуть концепцию аутоиммунного панкреатита (АП) как самостоятельного заболевания [35].

Основными признаками АП были выдвинуты следующие:

1. Повышенный уровень γ -глобулина или IgG в крови.
2. Наличие аутоантител.
3. Диффузное увеличение поджелудочной железы (ПЖ).
4. Диффузное неравномерное сужение главного панкреатического (Вирсунгова) протока и иногда стеноз внутрипанкреатической части общего желчного протока, по данным ретроградной холангиопанкреатографии (РХПГ).
5. Фиброзные и воспалительные изменения в ткани ПЖ, с преимущественной лимфоцитарной инфильтрацией паренхимы, по данным морфологического исследования.
6. Бессимптомное или малосимптомное течение, обычно без приступов острого панкреатита.
7. Иногда формирование панкреатических кальцификатов и кист.
8. Иногда сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями.
9. Эффект от лечения глюкокортикостероидами (ГКС).

Предлагались и другие названия подобного панкреатита: хронический воспалительный склероз ПЖ, склерозирующий панкреатит, панкреатит с сужением протока, склерозирующий панкреатохолангит. Однако, в случае отсутствия доказательств аутоиммунного процесса, эти формы должны рассматриваться как иные заболевания, даже в случаях эффективности стероидной терапии. Лишь недавно термин «аутоиммунный панкреатит» стал общепринятым, хотя очевидно, что он является гетерогенным заболеванием и может быть, как первичным (самостоятельным), так и вторичным (в структуре синдрома Сьегрена, ВЗК и т.д.). [5, 36]. В последние годы интерес к АП существенно возрос, поскольку появилась возможность выявления новых маркеров болезни, а также проведения биопсии ПЖ.

АП — редкое заболевание. Несмотря на то, что за последние 10 лет в литературе растет число сообщений о случаях АП, общее число пациентов остается незначительным. Распространенность и заболеваемость АП неизвестна, отдельные исследования указывают, что АП составляет примерно 5–6% среди ХП у взрослых [12]. Среди 254 больных с ХП в США у 27 на основании гистологических данных был установлен диагноз АП, что составило 11% [23]. В Японии Okazaki с соавт. [22] выявили АП у 21 из 451 пациента с ХП (4,6%). Клинические и иммунологические признаки АП обнаружены у 40%

УДК: 616.37-002-053.2

больных с идиопатическим ХП [16]. Заболевание встречается у лиц обоего пола, но у мужчин примерно вдвое чаще, чем у женщин. Оно возможно в любом возрасте, но большинство пациентов — люди старше 50 лет [21]. Описания у детей единичны и касаются, в основном, случаев вторичного поражения поджелудочной железы на фоне системных заболеваний.

Причины АП неизвестны, но имеющиеся данные подтверждают аутоиммунный механизм его развития [2, 4]. Как и другие аутоиммунные поражения, АП может быть ассоциирован с ревматоидным артритом, воспалительными заболеваниями кишечника, синдромом Шегрена. Это сочетание указывает на вероятную общность иммунологических мишеней в некоторых органах.

Иммунологически АП характеризуется повышением уровня γ -глобулинов и, особенно, IgG4 в крови, а также присутствием антинуклеарных антител (АНА), антител к карбоангидразе II (АКА II) и лактоферрину (АЛ). Хотя повышение IgG4 связано с АП, эти неспецифические и функционально моновалентные антитела скорее являются вторичным ответом на неизвестный пока триггер воспалительного процесса. Аутоантитела (АНА, АКА II, АЛ) могут служить потенциальными иммунологическими серологическими маркерами АП [2, 32]. В аутоиммунный процесс при АП могут вовлекаться и другие органы: билиарный тракт, каналцы почек и легкие, все они содержат внутриклеточную цитоплазматическую карбоангидразу и лактоферрин [29]. В эксперименте на мышах сходное с АП поражение поджелудочной железы было получено после тимэктомии и иммунизации животных лактоферрином или карбоангидразой [32].

По сравнению с другими формами ХП, у больных АП повышен уровень CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, несущих HLA-DR [21]. Введение экспериментальным животным CD4+ Т-лимфоцитов, сенсibilизированных к амилазе, вызывало развитие модели АП [4]. CD3+ Т-лимфоциты превышают В-лимфоциты в инфильтрате ПЖ, хотя и В-клетки, и плазмциты, и лимфоидные фолликулы также могут присутствовать [31]. Адаптивный иммунный ответ при АП первоначально характеризуется преимущественной дифференцировкой Th1 с продукцией INF- γ , TNF- α и др., позднее происходит повышением Th2-ответа, что обычно сопряжено с прогрессированием заболевания [22].

Не исключена генетическая предрасположенность к АП. Kawa с соавт. [11] обнаружили ассоциацию DRB1*0405–DQB1*0401 HLA гаплотипа с АП у японцев.

Примерно у половины больных АП развивается сахарный диабет, при этом могут быть обнаружены аутоантитела к островковым β -клеткам ПЖ, глутамилдекарбоксилазе и тирозинфосфатаза-подобному белку [30]. При вторичном АП в структуре синдрома Сьегрена, возможны антитела к α -фодрину [20].

Поджелудочная железа при АП диффузно увеличена и уплотнена, иногда изменения имеют более локальный характер. Морфологически для АП характерна перидуктальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация [36]. Иногда обнаруживают перидуктальные эпителиоидно-клеточные гранулемы. Большинство лимфоцитов инфильтрата относятся к CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитам. Внутريدольковые перегородки утолщаются за счет пролиферации миофибробластов и лимфоплазмоцитарной инфильтрации [18, 34].

При вовлечении других органов в желчном пузыре, желчных протоках, почках, легких и слюнных железах могут также выявляться участки воспаления с плотной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, сопровождающейся пролиферацией миофибробластов. Как в ПЖ, так и в других органах обнаруживают IgG4-позитивные плазматические клетки [1]. Возможны очаговые поражения желудка, двенадцатиперстной и толстой кишки [27].

Клиническая картина АП может быть весьма вариабельна, но сильные боли в животе и острый панкреатит не очень характерны. Обычно беспокоят умеренные рецидивирующие боли, реже наблюдается небольшая холестатическая желтуха, связанная с сужением общего желчного протока в его панкреатической части. Среди 24 взрослых пациентов с АП, наблюдаемых D. Finkelberg с соавт. [8], у 63% отмечалась небольшая желтуха и лишь у 35% — боли в животе. В половине случаев развился сахарный диабет. Важно отметить, что все симптомы улучшались на фоне лечения ГКС.

Иногда клиническая манифестация АП уходит на второй план и характеризуется симптомами со стороны других органов, которые вовлекаются в патологический процесс. АП может ассоциироваться с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), чаще с неспецифическим язвенным колитом. Так, по данным G. Zamboni с соавт. [36], из 53 пациентов с АП, у 9 (17%) были диагностированы ВЗК. При АП могут развиваться стриктуры в панкреатической части холедоха в виде диффузного длинного сегмента сужения, в отличие от ПСХ, при котором стриктуры желчных протоков прерывисты, ветвисты и напоминают бусы или четки [17]. Стриктуры холедоха при АП, в отличие от ПСХ, хорошо поддаются консервативной гормонотерапии.

Таблица 1

Диагностические критерии аутоиммунного панкреатита

Лучевые (достаточно одних)		Иммунологические и гистологические (достаточно одних)	
КТ или УЗИ	РХПГ или МРХПГ	Иммунологические	Гистологические
Диффузное увеличение ПЖ, периферическая гипоструктурная «тень» вокруг ПЖ, очаговые изменения в головке ПЖ	Сегментарное, фокальное или диффузное сужение панкреатического протока, равномерное сужение панкреатического сегмента общего желчного протока	Повышение IgG4, повышение IgG или γ -глобулинов, наличие АНА, АЛ или АКА II	Перидуктальная лимфоплазмочитарная инфильтрация или фиброз, облитерирующий флебит, IgG4-позитивные плазмциты в тканях

Экстрапанкреатическая манифестация АП может вовлекать почки и легкие. В легких появляются отдельные или диффузные узелковые инфильтраты, иногда наблюдается аденопатия легких. При вовлечении почек развивается очаговое поражение в виде деструктивной лимфоплазмочитарной инфильтрации с IgG4-позитивными плазмцитами, возможна легкая почечная недостаточность [28, 33].

Диагностика АП базируется на сочетании клинических, иммунологических данных и результатов лучевых методов исследования. Классические изменения ПЖ, при исследовании с помощью компьютерной томографии (КТ), характеризуются диффузным ее увеличением в форме сосиски с некоторым гомогенным умеренным уплотнением и появлением «ореола» вокруг. Дольковая структура обычно не прослеживается. Поражение перипанкреатической клетчатки минимально. В области головки могут выявляться более локальные уплотнения или, напротив, размягчения ткани, это создает трудности в дифференциальном диагнозе с опухолями ПЖ. При длительном течении АП, как правило, имеются также изменения в области хвоста ПЖ. Возможно некоторое увеличение регионарных лимфоузлов. На фоне лечения ГКС изменения уменьшаются уже через 1–2 недели и в дальнейшем могут полностью исчезать.

Изменения протоков, по данным ретроградной (РХПГ) или магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ), характеризуются лишь незначительным диффузным или сегментарным сужением холедоха, без дополнительных стриктур и разветвлений [12, 24]. Общий желчный проток и внепеченочные протоки могут быть несколько расширены выше зоны сужения. На фоне лечения ГКС эти изменения проходят [19].

Появление эндоскопического УЗИ (Эндо-УЗИ) открыло новые возможности в диагностике патологии ПЖ, в частности, детальной визуализации ее структуры, а также тонкоигольной прицельной биопсии и аспирации. Наиболее часто при АП на Эндо-УЗИ ПЖ диффузно увеличена, гипэхогенна, очагово уплотнена, может выявляться расширение Вирсунгова протока [7, 14]. Исследование биоптата ПЖ позволяет подтвердить диагноз АП гистологически [14].

Традиционное трансабдоминальное УЗИ может выявить изменения ПЖ, однако они не имеют какого-либо специфического характера и не дают возможности дифференцировать АП от других форм панкреатита. Улучшение ультразвуковых данных на фоне лечения ГКС косвенно свидетельствуют в пользу АП [19].

Диагностические критерии АП были предложены Японской панкреатической ассоциацией с целью дифференцировать АП от других форм ХП [10]. Критерии базируются на комбинации данных лучевых, лабораторных исследований и биопсии (табл. 1). Предложены также другие методы оценки, в частности сочетание клинических, лучевых, лабораторных и гистологических данных, а также учет эффективности гормонотерапии [3].

Гистологическая диагностика не считается обязательной для постановки диагноза АП, поскольку лимфоплазмочитарная инфильтрация и фиброз ПЖ могут быть обнаружены при других формах ХП, а процедура получения биоптата ПЖ — весьма сложная и инвазивная. Лапароскопия, биопсия и морфологическое исследование показаны лишь в случае подозрения на опухоль ПЖ.

При клинической картине панкреатита диагностический алгоритм начинается с лучевых методов визуализации. При обнаружении типичной картины, проводятся иммунологические тесты, прежде всего — оценка уровня IgG4. Если IgG4 повышен, то в сочетании с данными лучевой диагностики, можно говорить о вероятном АП, и этого достаточно для назначения гормональной терапии. Если при этом выявлены аутоантитела, диагноз считается установленным. Положительный эффект гормонотерапии является важным аргументом в окончательном подтверждении диагноза АП.

Если диагноз АП установлен на основании лучевых и иммунологических методов, показано назначение ГКС, обычно назначают преднизолон в дозе 1 мг/кг в день (взрослым 40 мг в день). Эта доза назначается на неделю, затем дозу снижают по 5 мг в неделю, оставляя поддерживающую дозу на несколько месяцев. Обычно на фоне терапии ГКС наблюдается быстрое улучшение как клиническое, так и лабораторное [9, 13, 25]. Выявляемые на УЗИ

и КТ изменения ПЖ уменьшаются и исчезают, снижается уровень IgG4. В том случае, если на фоне гормонотерапии улучшения не наблюдается, диагноз АП следует считать ошибочным, необходим поиск других причин поражения ПЖ.

Лечение больных с выявленной, по данным теста на эластазу-1 в кале, внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы на фоне ХП должно включать ферментные препараты поджелудочной железы. Выбор препарата должен основываться на следующих критериях:

- Высокое содержание липазы в препарате. Липаза является самым уязвимым ферментом, поскольку разрушается химотрипсином и работает только в проксимальных отделах тонкой кишки. Расчет дозы фермента производится по липазе, для стартовой терапии обычно достаточно 1000 ед. липазы на 1 кг массы в сутки, при недостаточной эффективности дозу повышают в 2 раза, затем подбирают индивидуально. Критерием адекватности дозы является исчезновение диспепсических расстройств и достаточные весовые прибавки. Суточную дозу делят на все приемы пищи в соответствии с ее количеством, обычно в основные приемы пищи доза в 2 раза выше, чем на перекусы.
- Соотношение колипазы к липазе выше 1, оно наибольшее у Креона® и составляет 1,9.
- Наличие оболочки, защищающей препарат от воздействия желудочного сока, так как основные его ферменты — липаза и трипсин, разрушаются при кислых значениях pH: липаза — при pH ниже 4, трипсин — ниже 3, для эффективного действия липазы необходимо поддерживать pH выше 4 в желудке в течение 60 минут после приема препарата, в двенадцатиперстной кишке — в течение 90 минут. Наилучшим способом защиты являются кислотоустойчивые микросферы, которые растворяются при pH выше 5,5, то есть в ДПК.
- Равномерное поступление препарата в двенадцатиперстную кишку вместе с пищей. Это обеспечивает активное участие ферментов в процессе полостного пищеварения с самого начала поступления химуса в кишечник. Привратник не пропускает крупные частицы (более 1,4 мм), поэтому оптимальной формой фермента являются минимикросферы диаметром менее 1,4 мм. Минимикросферы Креона® имеют самый малый диаметр — 0,8–1,0 мм, что позволяет препарату беспрепятственно проникать в кишечник и активно участвовать в процессе пищеварения с самого начала.

Больной должен получать достаточное по количеству белка и калорий питание, ограничение касается в основном жирной пищи и экстрактивных веществ. Необходимо обеспечить достаточное поступление витаминов и микроэлементов.

Терапия обострения АП предполагает функциональную разгрузку поджелудочной железы, прежде всего — уменьшение стимулирующих влияний секретина и холецистокинина. Последний стимулируется пептидами, поэтому назначение ферментных препаратов, расщепляющих белки в полости тонкой кишки, по принципу обратной связи, способствует уменьшению стимулирующих влияний на поджелудочную железу. На фоне обострения АП оптимальны панкреатические ферменты с более высоким содержанием протеиназ. Специальных препаратов для этой цели не существует, поэтому на практике используют те же ферментные препараты, что и для заместительной терапии, однако в более высоких дозах. Оптимальным препаратом является Креон, который благодаря микросферической форме, обеспечивает максимальное поступление ферментов в двенадцатиперстную кишку вместе с пищей.

Длительность ферментотерапии может варьировать. При незначительных степенях внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы на фоне обострения, в дальнейшем возможно частичное восстановление ее функции, поэтому курс лечения может быть ограничен 2–3 месяцами с последующей отменой и повторной оценкой экзокринной функции. Функциональный покой на фоне ферментотерапии может способствовать улучшению морфологического и функционального состояния поджелудочной железы, вопрос о необходимости повторных курсов или постоянной заместительной терапии решается индивидуально. При стойком снижении уровня эластазы-1 в кале показана постоянная заместительная ферментотерапия.

Из 57 наблюдавшихся нами детей с установленным на основании клинических, биохимических и лучевых (Эндо-УЗИ, КТ) методов диагнозом ХП аутоиммунная этиология была установлена у 4. В постановке диагноза АП мы пользовались критериями, приведенными выше. Под нашим наблюдением находилось 2 детей с первичным АП и 2 — с вторичным, у которых заболевание развилось на фоне болезни Крона, у одного из них — с синдромом Шегрена, проявлявшимся атрофическим кератитом, сухостью слизистых рта. Дети с болезнью Крона и вторичным АП не предъявляли типичных для панкреатита жалоб на боли в животе, но при углубленном обследовании (УЗИ, эндо-УЗИ) у всех были выявлены признаки поражения поджелудочной железы (увеличение размеров, признаки

фиброза, расширение Вирсунгова протока у 1 пациента). Заболевание не сопровождалось признаками ПСХ. Иммунологическое исследование обнаружило у обоих больных повышение уровня IgG4, АНА, антитела к двуспиральной ДНК, внутриорганные антитела к поджелудочной железе. Амилаза крови оставалась нормальной или была незначительно повышена. Уровень эластазы-1 в кале был снижен, особенно у пациента с синдромом Шегрена (54 мкг/г).

Первичный АП, установленный нами у 2 детей, протекал как изолированное самостоятельное заболевание. Оба наблюдавшихся нами больных — это девочки дошкольного возраста. Заболевание у обеих протекало ярко и манифестно. Они поступали с жалобами на сильные боли в области пупка, многократную рвоту с примесью желчи, разжиженный стул. Уровень амилазы был повышен в 10 и более раз. По данным УЗИ, отмечалось увеличение размеров поджелудочной железы и неравномерное повышение эхогенности. Для подтверждения диагноза в обоих случаях была проведена КТ, в обоих случаях выявлены признаки хронического воспаления и фиброза в ПЖ и расширение Вирсунгова протока. Уровень эластазы-1 в кале был снижен. В крови обеих пациенток обнаружен повышенный уровень IgG4, а также антитела к лактоферрину, антиорганные антитела к ткани поджелудочной железы, у одной из них — также к островковым β -клеткам. Заболевание характеризовалось рецидивирующим течением с типичными болевыми приступами, повышением уровня амилазы и диспепсическими расстройствами. Обострения обычно провоцировались нарушением диеты или вирусной инфекцией. В обоих случаях положительный эффект был достигнут после назначения преднизолона.

Клинический пример: Даша Т., 4 лет, поступила в ДГКБ № 5 им. Н. Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга 06.01.07 с жалобами на боли в животе, преимущественно в области пупка, многократную рвоту с примесью желчи, стул оформленный. Болея в течение суток. Данный приступ третий по счету в течение года (первый — в апреле 2006 г., второй — в июне 2006 г.). Оба предыдущих приступа протекали аналогично: боли в животе, повторная рвота с примесью желчи, нормальный стул, нормальная температура. Во время предшествующих приступов отмечалось повышение амилазы крови, соответственно до 316 ед/л и 1197 ед/л (при норме до 125 ед/л), размеры и структура поджелудочной железы, по данным УЗИ, не были изменены. После второго приступа был установлен диагноз «рецидивирующий панкреатит», девочка находилась на диете. Ранний анамнез без особенностей. Росла и развивалась соответственно возрасту. Отмечались



Рис. 1. Данные УЗИ поджелудочной железы пациентки 4 лет с аутоиммунным панкреатитом (стрелками показана увеличенная неоднородная по эхогенности поджелудочная железа, расширенный Вирсунгов проток)

аллергические реакции на цитрусовые и пенициллин в виде сыпи. Другими болезнями не болела. Привита по возрасту. Случаев панкреатита, сахарного диабета среди родственников нет.

Состояние при поступлении тяжелое. Температура нормальная. Умеренно выражены признаки эксикоза, вялая, сознание ясное. Кожа бледная, чистая, мраморность в дистальных отделах конечностей. Слизистые суховаты, розовые, язык обложен белым налетом. Тоны сердца ритмичные, звучные, тахикардия 123 уд/мин, АД — 120/60 мм рт. ст. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, умеренно болезненный в области пупка, реагирует на глубокую пальпацию в зоне проекции поджелудочной железы. Печень и селезенка не увеличены. Стул после клизмы, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В клиническом анализе крови: Нв — 133 г/л, Эр-4,7 $\times 10^{12}$, Лей. — 17,7 $\times 10^9$ /л, п — 1, с — 89, э — 0, б — 0, л — 5, м — 5, СОЭ — 20 мм/час. В биохимическом анализе крови: амилаза — 1565 ед/л, глюкоза — 5,6 мм/л, АЛТ — 18,1 ед/л, АСТ — 32,2 ед/л, мочевины — 5,4 мм/л, общий белок — 76,4 г/л, ЛДГ — 578 ед/л, ГГТП — 11 ед/л, билирубин общий — 16,4 мм/л, прямой — 1,1 мм/л, холестерин — 3,3 мм/л, триглицериды — 0,3 мм/л, β -липопротеиды — 358 ед. Анализы мочи, кала в норме, посев кала — отр. Дневные колебания глюкозы в крови 17.01: натощак — 3,9 мм/л, через час после еды — 8,8 мм/л, через 2 часа — 5,4 мм/л.

УЗИ брюшной полости (рис. 1): поджелудочная железа увеличена в размерах (головка 1,6, тело 1,6, хвост 2,3 см), структура однородная, эхогенность несколько повышена, капсула четко конту-

рирует. Вирсунгов проток расширен, просвет его до 1,2 мм, стенки его уплотнены, прослеживаются боковые протоки. Желчный пузырь умеренно увеличен ($7,0 \times 2,4$ см), холедох 0,2 см, стенки ровные, не утолщены, внутриполостных сигналов нет. Печень, почки, селезенка — без патологии.

Иммунологическое исследование 19.01: IgG (мг/мл) IgG1 — 6,0 (N=2,3–6,4), IgG2 — 4,0 (N=0,3–4,5), IgG3 — 1,2 (N=0,1–1,1), IgG4 — 1,8 (0,1–0,8).

ANA 1:120, АТ к островковым клеткам поджелудочной железы (ICA) — 1:10 (N<1:5).

Антиорганные АТ к поджелудочной железе — 2,5 (при N<1,1).

Учитывая повторный характер приступов, клинические, ультразвуковые данные, 15-кратное увеличение уровня амилазы в крови, обнаружение аутоантител к поджелудочной железе, ANA и повышенный уровень IgG4 в крови, установлен диагноз: аутоиммунный панкреатит. Угрожаемая по сахарному диабету.

После коррекции водно-электролитных нарушений и установления генеза панкреатита, начата терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут. Для купирования приступа назначены также омепразол 1 мг/кг/сут и Креон 30 000 липазы в сутки. На фоне лечения произошла быстрая нормализация уровня амилазы в крови, при повторном УЗИ через 2 недели: поджелудочная железа нормальных размеров (головка 1,5; тело 0,9; хвост 1,0), Вирсунгов проток не визуализируется. Дневные колебания глюкозы в крови — натощак 4,4 мм/л, через час после еды — 5,9 мм/л, через 2 часа — 5,2 мм/л.

После постепенного снижения преднизолона и его отмены через 6 мес. состояние девочки оставалось удовлетворительным, но затем, спустя 2 мес., она вновь была госпитализирована с приступом панкреатита. По данным УЗИ, поджелудочная железа увеличена в размерах, эхогенность неравномерная, с участками фиброза, незначительное расширение Вирсунгова протока. Амилаза крови 1820 ед/л. Уровень эластазы-1 в кале 92 ед/г. Произведена МРХПГ, изменений в желчных протоках и протоках ПЖ не выявлено.

Вновь начата терапия преднизолоном в дозе 1 мг/кг. Учитывая снижение уровня эластазы-1 в кале, назначен Креон в дозе 20 000 ед. липазы в сутки. Состояние девочки улучшилось, уменьшились размеры ПЖ, но уровень амилазы оставался немного повышенным (130–150 ед/л). Учитывая рецидивирующий характер заболевания, обострение после предыдущей отмены преднизолона, на фоне снижения дозы во время повторного курса преднизолона был назначен меркаптопурин в дозе 1 мг/кг/сут.

Девочка наблюдается нами до настоящего времени, в течение 2 лет на фоне приема меркаптопурина и Креона обострений панкреатита не наблюдалось, уровень амилазы нормальный, размеры поджелудочной железы, по данным УЗИ, в пределах нормы, Вирсунгов проток не расширен. Эластаза-1 в кале — 320 мг/г.

Данный случай подтверждает возможность развития аутоиммунного панкреатита в раннем детском возрасте как первичного заболевания, без какой-либо фоновой системной патологии. Обнаружение аутоантител и повышенный уровень IgG4 могут служить маркерами аутоиммунного генеза хронического панкреатита у детей. Особенностью первичного АП в детском возрасте, по нашему мнению, является его манифестное течение с тяжелыми обострениями и формированием не только экзокринной недостаточности, но и сахарного диабета. Терапия преднизолоном эффективна при аутоиммунном панкреатите у детей и приводит к быстрому обратному развитию изменений поджелудочной железы и устранению симптомов заболевания. Однако эта терапия не предотвращает возможности рецидивов. Назначение тиопуринов (меркаптопурин) при тяжелом рецидивирующем АП, как показал этот случай, позволяет длительно поддерживать ремиссию заболевания и способствует не только исчезновению симптомов, но и улучшению морфологической структуры, и функции поджелудочной железы. Ферментотерапия с использованием микросферических панкреатических ферментов (Креона) является неотъемлемой частью комплексного лечения обострения АП, а также необходимым элементом устранения функциональной недостаточности поджелудочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aoki S., Nakazawa T., Ohara H. et al. Immunohistochemical study of autoimmune pancreatitis using anti-IgG4 antibody and patients' sera // *Histopathology*. — 2005. — Vol. 47. — P. 147–158.
2. Aparisi L., Farre A., Gomez-Cambronero L. et al. Antibodies to carbonic anhydrase and IgG4 levels in idiopathic chronic pancreatitis: relevance for diagnosis of autoimmune pancreatitis // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 703–709.
3. 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.
4. Davidson T.S., Longnecker D.S., Hickey W.F. An experimental model of autoimmune pancreatitis in the rat // *Am. Journal Pathol.* — 2005. — Vol. 166. — P. 729–736.

5. Deshpande V., Mino-Kenudson M., Brugge W., Brugge W., Lauwers G.Y. Autoimmune pancreatitis: more than just a pancreatic disease? A contemporary review of its pathology // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2005. — Vol. 129. — P. 1148–1154.
6. Epstein O., Chapman R.W.G., Lake-Bakaar G. et al. The pancreas in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis // *Gastroenterology*. — 1982. — Vol. 83. — P. 171–182.
7. Farrell J.J., Garber J., Sahani D., Brugge W.R. EUS findings in patients with autoimmune pancreatitis // *Gastrointest Endosc.* — 2004. — Vol. 60. — P. 927–936.
8. Finkelberg D.L., Sahani D., Deshpande V., Brugge W.R. Autoimmune pancreatitis // *New Eng. J. Med.* — 2006. — Vol. 355(25). — P. 2670–2676.
9. Ito T., Nakano I., Koyanagi S. et al. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity: three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — Vol. 42. — P. 1458–1468.
10. Japan Pancreas Society. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis // *J. Jpn. Pancreas Soc.* — 2002. — Vol. 17. — P. 585–587.
11. Kawa S., Ota M., Yoshizawa K. et al. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 122. — P. 1264–1269.
12. Kim K.P., Kim M.H., Song M.H., Lee S.S., Seo D.W., Lee S.K. Autoimmune chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1605–1616.
13. Kojima E., Kimura K., Noda Y., Kobayashi G., Itoh K., Fujita N. Autoimmune pancreatitis and multiple bile duct strictures treated effectively with steroid // *J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 38. — P. 603–607.
14. Levy M.J., Reddy R.P., Wiersema M.J. et al. EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice // *Gastrointest Endosc.* — 2005. — Vol. 61. — P. 467–472.
15. Montefusco P.P., Geiss A.C., Bronzo R.L. et al. Sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis, and SjS: A syndrome complex // *Am. J. Surg.* — 1984. — Vol. 147. — P. 822–826.
16. Nahon Uzan K., Levy P., O'Toole D. et al. Is idiopathic chronic pancreatitis an autoimmune disease? // *Clin. Gastroenterol Hepatol.* — 2005. — Vol. 3. — P. 903–909.
17. Nakazawa T., Ohara H., Sano H. et al. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis // *Gastrointest Endosc.* — 2004. — Vol. 60. — P. 937–944.
18. Notohara K., Burgart L.J., Yadav D., Chari S., Smyrk T.C. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2003. — Vol. 27. — P. 1119–1127.
19. Numata K., Ozawa Y., Kobayashi N. et al. Contrast-enhanced sonography of autoimmune pancreatitis: comparison with pathologic findings // *J. Ultrasound Med.* — 2004. — Vol. 23. — P. 199–206.
20. Okazaki K., Uchida K., Chiba T. Recent concept of autoimmune-related pancreatitis // *J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 36. — P. 293–302.
21. 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.
22. Okazaki K., Chiba T. Autoimmune related pancreatitis // *Gut*. — 2002. — Vol. 51. — P. 1–4.
23. Pearson R.K., Longnecker D.S., Chari S.T. et al. Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? // *Pancreas*. — 2003. — Vol. 27. — P. 1–13.
24. Sahani D.V., Kalva S.P., Farrell J. et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features // *Radiology*. — 2004. — Vol. 233. — P. 345–352.
25. Saito T., Tanaka S., Yoshida H. et al. A case of autoimmune pancreatitis responding to steroid therapy: evidence of histologic recovery // *Pancreatol.* — 2002. — Vol. 2. — P. 550–556.
26. Sarles H., Sarles J.C., Camatte R. et al. Observation on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis // *Gut*. — 1965. — Vol. 6. — P. 545–559.
27. Shinji A., Sano K., Hamano H. et al. Autoimmune pancreatitis is closely associated with gastric ulcer presenting with abundant IgG4-bearing plasma cell infiltration // *Gastrointest Endosc.* — 2004. — Vol. 59. — P. 506–511.
28. Takeda S., Haratake J., Kasai T., Takaeda C., Takazakura E. IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis // *Nephrol Dial Transplant.* — 2004. — Vol. 19. — P. 474–476.
29. Taniguchi T., Okazaki K., Okamoto M. et al. High prevalence of autoantibodies against carbonic anhydrase II and lactoferrin in type 1 diabetes: concept of autoimmune exocrinopathy and endocrinopathy of the pancreas // *Pancreas*. — 2003. — Vol. 27. — P. 26–30.
30. Taniguchi T., Seko S., Okamoto M. et al. Association of autoimmune pancreatitis and type 1 diabetes: autoimmune exocrinopathy and endocrinopathy of the pancreas // *Diabetes Care*. — 2000. — Vol. 23. — P. 1592–1594.
31. Uchida K., Okazaki K., Konishi Y. et al. Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 2788–2794.
32. Uchida K., Okazaki K., Nishi T. et al. Experimental immune-mediated pancreatitis in neonatally thymectomized mice immunized with carbonic anhydrase II

- and lactoferrin // *Lab. Invest.* — 2002. — Vol. 82. — P. 411–424.
33. *Uchiyama-Tanaka Y., Mori Y., Kimura T. et al.* Acute tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune-related pancreatitis // *Am. J. Kidney Dis.* — 2004. — Vol. 43. — P. e18–e25.
34. *Weber S.M., Cubukcu-Dimopulo O., Palesty J.A. et al.* Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma // *J. Gastrointest Surg.* — 2003. — Vol. 7. — P. 129–137.
35. *Yoshida K., Toki F., Takeuchi T., Watanabe S., Shiratori K., Hayashi N.* Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality: proposal of the concept of autoimmune pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40. — P. 1561–1568.
36. *Zamboni G., Luttges J., Capelli P. et al.* Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens // *Virchows Arch.* — 2004. — Vol. 445. — P. 552–563.

NEW DIAGNOSIS IN PEDIATRIC PRACTICE: AUTOIMMUNE PANCREATITIS

Yagupova A.A., Kornienko E.A. Loboda T.B., Fadina S.A.

◆ **Resume.** Autoimmune pancreatitis (AP) is not well-known disorder, it hasn't been described in children yet. Current data about epidemiology, mechanisms of development, pathological and clinical signs of AP are described in the article, including international criterions of its diagnosis. Among 57 children with confirmed diagnosis of chronic pancreatitis 4 correspond to criteria of AP. 2 from 4 children had primary AP, the rest 2 — secondary AP, associated with inflammatory bowel disease. Primary AP had prominent clinical manifestation and immunological markers of AP: high level of IgG4, anti-lactoferrin antibodies, prednisolone treatment reduced flare. Prolong remission support became possible only in case of using azathioprine and pancreatic enzyme Creon.

◆ **Key words:** autoimmune pancreatitis; immunological markers; enzymotherapy.

◆ Информация об авторах

Ягупова Алла Александровна — аспирант. Кафедра гастроэнтерологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: elenkornienk@yandex.ru.

Корниенко Елена Александровна — д-р мед. наук, профессор. Заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: elenkornienk@yandex.ru.

Лобода Татьяна Борисовна — канд. мед. наук, доцент. Кафедра гастроэнтерологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Фадина Светлана Алексеевна — заведующий отделением гастроэнтерологии. Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова. 192289, Санкт-Петербург, ул. Бухарестская, д. 134.

Yagupova Alla Alexandrovna — Postgraduate Student, Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: elenkornienk@yandex.ru.

Kornienko Elena Aleksandrovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: elenkornienk@yandex.ru.

Loboda Tatyana Borisovna — MD, PhD, Assoc. Professor, Gastroenterology Department, Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya st., St. Petersburg, 194100, Russia.

Fadina Svetlana Alexeyevna — Head, Department of Gastroenterology. St. Petersburg Children city clinical hospital N 5 after N.F. Filatov. 134, Bukharestskaya st., St. Petersburg, 192289, Russia.