

НОВОСТИ В ОБЛАСТТА НА ХРОНИЧНИЯ ПАНКРЕАТИТ

Л. Танкова и М. Виткова

Клиничен център по гастроентерология, Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна” – ИСУЛ,
Медицински университет – София

WHAT'S NEW IN CHRONIC PANCREATITIS?

L. Tankova and M. Vitkova

Clinical Center of Gastroenterology, Clinic of Gastroenterology, "Tsaritsa Yoanna – ISUL" Hospital,
Medical University – Sofia

Резюме. Хроничният панкреатит (ХП) се характеризира с прогресивно и необратимо увреждане на панкреаса, което може да доведе до екзокринна и ендокринна панкреасна недостатъчност. Рецидивиращият остър панкреатит (ОП) с повтарящи се, невинаги клинично проявени, епизоди на остро възпаление води до ХП, като все още няма яснота за точните механизми на този преход и за рисковите фактори за прогресиране на заболяването. В статията се представят основните етиологични фактори. Разглеждат се молекулярните механизми на ХП, като се фокусира върху панкреасните стелатни клетки, играещи ключова роля в процеса на фиброгенеза чрез способността им да регулират синтеза и деградацията на екстрацелуларни матриксни протеини. Изложени са съвременните данни относно генетичните фактори при ХП. Диагнозата ХП се базира на комплекс от функционални, образни и серологични изследвания, сред които важно място заема секретин-стимулираната магниторезонансна холангиопанкреатография. През последните години е налице световна тенденция към повишаване честотата на херeditарния и аутоимунния панкреатит. Представени са основните характеристики на двата типа аутоимунен панкреатит – лимфоплазмоцитен склерозиращ панкреатит и идиопатичен дуктално централен панкреатит.

Ключови думи: хроничен панкреатит, аутоимунен панкреатит, патогенеза, диагноза

Abstract. Chronic pancreatitis (CP) is characterized by progressive and irreversible pancreatic damage that may eventually lead to exocrine and endocrine pancreatic insufficiency. Recurrent acute pancreatitis with repetitive episodes of acute inflammation, not always with clinical manifestation, leads to CP, but the proper mechanisms and the risk factors for progression of disease are still unclear. This article presents the basic etiological factors for CP. The molecular mechanisms of CP are considered, with focus on the key role of pancreatic stellate cells on fibrogenesis by their regular function on synthesis and degradation of extracellular matrix proteins. We establish current genetic factors in pathogenesis of CP. The diagnosis of CP is based on complex of functional, imaging and serological tests, especially sMRCP. In recent years increasing incidence of hereditary and autoimmune pancreatitis is reported. The basic characteristics of the two types of autoimmune pancreatitis – lymphoplasmacytic sclerosing and idiopathic duct-centric pancreatitis, are presented.

Key words: chronic pancreatitis, autoimmune pancreatitis, pathogenesis, diagnosis

ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничният панкреатит (ХП) е заболяване, характеризиращо се с прогресивно и необратимо увреждане на панкреаса, което може да доведе до екзокринна недостатъчност (малдигестия) и

диабет. Честотата му в индустриално развитите страни достига от 3.5 до 10 на 100 000 население [1]. ХП се среща по-рядко от острия панкреатит и заболяемостта нараства по-слабо, но е с по-висока морбидност и смъртност. През последните

години е налице световна тенденция към повишаване честотата на херeditарния и автоимунния панкреатит [2].

Алкохолната злоупотреба е основната причина за хроничен панкреатит в западните страни. Участват и други фактори, като: генетични мутации, обструкция на панкреасния канал, хипертриглицеридемия, хиперкалциемия, автоимунна генеза. В част от случаите няма идентифицирана причина и се поставя диагнозата идиопатичен панкреатит. След алкохола най-голямата подгрупа сред пациентите с ХП е тази на идиопатичния ХП, чиято честота варира от 10 до 30% [3], като в Индия и Китай достига до 60% [4].

Преход на остър в хроничен панкреатит

Острият (ОП) и хроничният панкреатит в миналото са приемани като отделни заболявания и е било спорно дали рецидивирацият остър панкреатит (РОП) е екстензия на острия или е обостряне на хроничното заболяване. През последните години те се приемат за едно заболяване. След епизод на ОП следва каскаден преход към хроничен панкреатит. Рецидивирацият ОП с повтарящи се, не винаги клинично проявени, епизоди на остро възпаление, води до ХП, като все още няма яснота за точните механизми на този преход и за рисковите фактори за прогресиране на заболяването.

Чрез метаанализ на 14 проучвания, публикувани от 1966 до 2014 г., включващи общо 8492 пациенти с прекаран остър панкреатит, е определена честотата на преход от ОП към ХП и са идентифицирани рисковите фактори за прогресиране на заболяването. След прекаран ОП прогресия до ХП има в 10% от случаите. Острият панкреатит прогресира до рецидивиращ ОП при 22% и рецидивирацият ОП води до хроничен панкреатит в 36% от случаите. Метарегресионният анализ установява, че тежестта на първия епизод на ОП не е сигнификантен фактор за прогресиране в ХП. Сигнификантни рискови фактори за преход на ОП в ХП са: мъжки пол, тютюнопушене и алкохолна злоупотреба [5].

В 15 университетски болници в Холандия е извършен ретроспективен анализ на 669 пациенти с прекаран ОП, проследени средно 5 години. След първи епизод на ОП един на 6 пациенти развива рецидивиращ ОП; при един от 12 има прогресия до ХП. Според етиологията хроничен панкреатит развиват само 3% от пациентите с билиарна етиология, 10% от тези с идиопатичен и 16% от пациентите с алкохолен панкреатит. Кумулативният риск за развитие на ХП е 18% при пушачи и нараства до 30% при комбинация пушене и алкохол. Авторите заключават, че тютюнопу-

шенето е основен рисков фактор за развитието на рецидивиращ ОП, а комбинацията алкохолна злоупотреба и тютюнопушене е с най-висок кумулативен риск за развитие на ХП [6].

Генетичните мутации могат да играят ролята на кофактор в рецидивния ход на панкреатита или в прогресирането на болестта. Например мутации в клаудин-2 (CLDN2) се свързват с повишен риск за преход от ОП в ХП, особено при мъже с алкохолна етиология на панкреатита [7].

Естествен ход на ХП

Алкохол-индуцираният ХП обикновено се развива след пролонгиран период (5-15 години) на алкохолна злоупотреба и не се появява след изолиран случай на прекомерна алкохолна консумация. **Идиопатичният ХП** има 2 форми на клинично представяне: с ранно начало (ювенилна форма), със средната възраст на поява 23 години, и с късно начало (сенилна форма) като средната възраст на началото е 62 години. **Тропичният панкреатит** се характеризира с ранно начало (средна възраст 22 години), бърза прогресия и тежко панкреасно увреждане при липса на алкохолна злоупотреба или на жлъчна патология [8]. **Автоимунният панкреатит** се среща в по-късна възраст средно 59.4 години.

Средното време за развитие на панкреасна недостатъчност зависи от типа панкреатит. При алкохолния и идиопатичния с късно начало, ендокринната недостатъчност се развива по-рано, отколкото при идиопатичния с ранно начало, като при алкохолния ХП може да се появи 6 години след началото на болестта. Ендокринната недостатъчност се среща по-рано при алкохолния със средно време 8 години, в сравнение с идиопатичния ХП с ранно начало със средно време 27 години. При тропичния ХП и ендокринната, и ендокринната недостатъчност се появяват рано, често по време на изява на болестта при по-голяма част от пациентите (при 70%).

Рискът за развитие на панкреасен карцином е сигнификантно по-висок при пациенти с ХП в сравнение с общата популация. Алкохолният ХП и тропичният панкреатит се свързват с 15 пъти и съответно 5 пъти по-висок риск за панкреасен рак, докато кумулативният риск за карцином при пациенти с херeditарен панкреатит достига 40% [9].

Патогенеза на ХП

През последните години редица клинични и експериментални данни подкрепят хипотезата некроза-фиброза при алкохолния панкреатит, т.е. последният започва като остър процес, който

прогресира до хронично необратимо увреждане в резултат от повторни остри атаки. Тази концепция е приложима не само за алкохолния панкреатит, но и за несвързания с алкохол панкреатит (херeditарен, тропичен).

Теорията на големите канали (билиарно-панкреасен рефлукс, дуоденално-панкреасен рефлукс и обструктивната теория) приема, че нарушеният мотилитет на сфинктера на Oddi в резултат на алкохола играе централна роля за развитието на заболяването. Според Sarles алкохолният панкреатит се причинява от преципитацията на секретирани панкреасни протеини вътре в малките панкреасни канали, което води до ацинарна атрофия и фиброза. Съобщенията за асоциацията между мутациите на трансмембрания регулаторен ген на кистичната фиброза CFTR, влияещ на функцията на дукталните клетки, и риска за развитие на идиопатичен панкреатит възродиха интереса към вероятната роля на дукталната дисфункция върху панкреасното увреждане [10].

Хроничната алкохолна консумация улеснява формирането на протеинни тапи в панкреасните канали по следните механизми: чрез повишаване на тоталната протеинова концентрация на панкреасния сок; чрез увеличаване на капацитета на ацинарните клетки за синтез на литостатин (съставна част на протеинови тапи със склонност към преципитация); чрез индуцираното от алкохола намаляване на ацинарното съдържание на гликопротеин GP2 (важна съставка на протеиновата тапа със склонност към самонатрупване). Вероятно блокирането на малките интралобуларни канали от протеиновите преципитати възпрепятства ацинарноклетъчната секреция, респективно секрецията на дигестивните ензими.

Хроничната алкохолна консумация предизвиква промени в ацинарните клетки, които благоприятстват предварителното активиране на дигестивните ензими. Arpe и сътр. показват, че нивата на информационната РНК и протеиновото съдържание на дигестивните ензими трипсиноген, химотрипсиноген и липаза, както и на лизозомалния ензим катеписин В, са повишени в панкреаса на опитни плъхове, третирани с алкохол. Това нарастване на ензимното съдържание е свързано и с повишена ранимост на органелите, които съдържат тези ензими (зимогенни гранули и лизозоми). Отговорният механизъм за алкохол-индуцираната повишена ранимост на тези органели е неясна, но се предполага, че е следствие от редуцираните нива на GP2 в мембраните на *зимогенните* гранули, тъй като този гликопроте-

ин определя формата и стабилността на тези гранули. Алкохол-индуцираният оксидативен стрес може да е другият фактор, който играе роля за дестабилизация на мембраните на лизозомните и зимогенните гранули. Алкохол-индуцираното нарастване в дигестивното и лизозомното ензимно съдържание заедно с намалената стабилност на съответните органели се свързва с по-голяма вероятност за контакт между лизозомните и дигестивните ензими, което води до предварително активиране на дигестивните ензими и автодигестия на жлезата.

Етанолът може да се метаболизира в панкреасните ацинарни клетки чрез оксидативен и неоксидативен път, и да генерира токсични метаболити, а именно ацеталдехид и мастнокиселинни етилови естери (МКЕЕ). В панкреаса са идентифицирани ензими, катализиращи етаноловата оксидация (алкохолна дехидрогеназа, цитохром P4502E1 и каталаза) и ензими, катализиращи неоксидативния етанолов метаболизъм (мастнокиселинна етил естерна синтаза). Ацеталалдехидът, МКЕЕ и реактивните кислородни радикали причиняват увреждане на панкреасните ацинарни клетки.

Независимо от всичко описано, малка част от злоупотребяващите с алкохол развиват панкреатит, което предполага наличие на допълнителен тригер или кофактор за развитие на панкреасното увреждане. Предполаганите фактори са диетата, количество и вид на алкохола, хиперлипемия, пушене, генетични фактори.

Изясняването на молекулярните механизми на ХП се фокусира върху панкреасните стелатни клетки (ПСК), морфологично подобни на чернодробните стелатни клетки. Активираният ПСК играят ключова роля в процеса на фиброгенеза при ХП чрез способността им да регулират синтеза и деградацията на екстрацелуларни матриксни протеини.

Проинфламаторните цитокини (тумор-некротичен фактор – TNF, интерлевкини-1 и -6, моноцитен хемотаксичен фактор, трансформиращ растежен фактор-бета – TGF β , тромбоцитен растежен фактор), освободени по време на епизодите на панкреасно възпаление, могат да активират ПСК, което се доказва при *in vitro* изследвания [11]. ПСК могат сами да синтезират цитокини, като ендогенната цитокинова продукция се стимулира от фактори като етанол, ацеталдехид и цитокини. Така освен паракринния път на активиране, ПСК могат да се активират и автокринно, което води до непрекъснато клетъчно активиране, дори когато липсва първоначалният тригерен фактор.

Установено е, че инкубирането на ПСК с етанол или ацеталдехид в присъствие на антиоксиданта витамин Е предотвратява активацията на ПСК.

Обобщено панкреасът се подлага на автодигестия или поради абнормна трипсинова активация/инактивация (при херeditарния, метаболитния и тропичния панкреатит), или поради ефектите на токсични фактори (като етанол и неговите метаболити) върху дигестивното и лизозомално ензимно съдържание в ацинарната клетка и върху стабилността на органелите, които съдържат тези ензими. Повторните епизоди на остро некровъзпаление (независимо от етиологията) и освобождаването на проинфламаторни цитокини води до активиране на ПСК. При пролонгирана алкохолна злоупотреба ПСК се активират по 2 начина – некровъзпалителен път (чрез цитокини) и ненекровъзпалителен път (директни ефекти на етанол и неговите метаболити и оксидативен стрес). Персистиращото активиране на ПСК води до дисбаланс между синтеза и деградацията на екстрацелуларния матриксен протеин, което може да доведе до панкреасна фиброза.

ГЕНЕТИКА НА ХП

Генетичните фактори, които се обсъждат при ХП включват:

Катионен трипсиноген (PRSS1). Ключова роля за развитие на възпалителния процес в панкреаса има активирането на трипсиногена до трипсин, който активира всички протеолитични проензими в тяхната активна форма. В човешкия панкреасен сок има три различни трипсиногена, които според електрофоретичната мобилност са: катионен трипсиноген (PRSS1), анионен трипсиноген (PRSS2) и мезотрипсиноген (PRSS3). За разлика от анионните изоензими, катионният трипсиноген се активира по-лесно и е по-резистентен на автолиза. Няколко генетични екипа са локализирали гена за херeditарния панкреатит на дългото рамо на 7-ма хромозома (7q35). Впоследствие е идентифицирана мутацията на гена на катионния трипсиноген, известен също като серин протеаза 1 (PRSS1). R122H и N29I са най-честите мутации, които водят до усилен трипсиногенова автоактивация, а при R122H има и потисната автолиза на активния ензим.

Серин протеазен инхибитор Kazal тип 1 (SPINK1). SPINK1 (познат като панкреасен секреторен трипсинов инхибитор), се счита за potent инхибитор на интрапанкреасната трипсинова активност. Трипсиновата инхибиция от SPINK1

е само временна, тъй като комплексът трипсин-SPINK1 служи като субстрат за трипсина, с последваща деградация на инхибиторната молекула и възстановяване на първоначалната трипсинова активност. Значителна част от случаите с херeditарен панкреатит не показват мутация в PRSS1, което предполага дефекти в други гени. Вероятно освен усилващи функцията мутации в PRSS1, хроничният панкреатит може да бъде резултат от мутации със „загуба на функцията“ на трипсиновите инхибитори. Мутацията N34S е намерена предимно при пациенти без фамилен анамнез за ХП. В 15-40% от пациентите с идиопатичен ХП има тази мутация в един или в двата алела. Съобщава се и при около половината пациенти с тропичен ХП в Индия [12]. В обширно мултицентрово проучване се описва асоциация между мутация в SPINK1 гена и алкохолен панкреатит. N34S мутация е намерена при 5.8% (16/274) от пациентите с алкохолен ХП и само при 0.8% (4/540) от здравите контроли.

Трансмембранен регулатор на кистичната фиброза (CFTR). Този ген играе решаваща роля за секрецията на течности и електролити в респираторния и дигестивния тракт. В панкреаса CFTR е локализиран в центроацинарните и проксимални канали, и регулира дукталната бикарбонатна секреция. Абнормната му функция в резултат на мутации е свързана с кистичната фиброза, автозомно рецесивно заболяване, характеризиращо се с пулмонарна дисфункция и панкреасна недостатъчност. Докладвани са асоциации между идиопатичен ХП и мутации в CFTR гена. Ко и сътр. съобщават, че погрешната локализация на CFTR е причина за формирането на протеинни тапи, което води до образуване на панкреасни камъни при ХП. CFTR е до голяма степен погрешно локализиран в цитоплазмата на панкреасните дуктални клетки при ХП. Тъй като кортикостероидите нормализират локализацията на CFTR към апикалната мембрана, авторите заключават, че кортикостероидите могат да бъдат полезни за предотвратяване на протеинните запушалки и образуването на камъни при ХП [13].

Варианти на карбоксипептидаза А1 (CPA1) се свързват с неалкохолен ХП с ранно начало. CPA1 мутациите не оказват ефекта си чрез трипсиногеновото активиране или деградация [14].

Дълго време херeditарният панкреатит е смятан за рядко заболяване. Намирането на мутации в PRSS1, SPINK1, CFTR гените при пациенти с т. нар. идиопатичен панкреатит показва, че случаите на наследствен ХП са по-чести, отколкото първоначално се предполагаше. Една и

съща мутация в даден ген води до различна патология в зависимост от индивидуалната генетична база и външните фактори. Откриването на SPINK1 мутации в различни видове ХП, като например тропичен ХП и алкохолноиндуциран, размива границата между подтиповете на ХП (Фиг.1).

Клиника

Основните клинични симптоми са: болка, малдигестия и диабет. Коремната болка е най-неприятният клиничен проблем и най-честата индикация за хирургична интервенция. Болката бива рекурентна (тип А) и постоянна (тип В), като малка част от болните се представят без болка, но със симптоми на панкреасна недостатъчност. Клиничният ход на болката е непредсказуем. При повечето пациенти се съобщава за намаляване на болката с времето. Все още е спорно дали облекчаването на болката съвпада с началото на екзокринната недостатъчност [15]. При пациенти с познат ХП болката може да се дължи на остра атака на панкреатит, на панкреасна псевдокиста, тромбоза на лиеналната вена или обструкция на холедоха.

Наблюдават се разлики в клиничната изява и хода на ХП на базата на етиологията и възрастта на клиничното представяне. Пациентите с **алкохолен ХП** обичайно имат по-агресивен ход с еволюция за период от 5 до 10 години. Пациентите с идиопатичен ХП с ранно начало имат пролонгиран клиничен ход с поява на морфологични промени и функционални нарушения за период от 2-3 декади. Пациентите с идиопатичен ХП с късно начало имат по-малко симптоми и често се диагностицират в началото с вече явни морфологични промени и функционални нарушения.

Стеатореята и загубата на тегло са важни прояви на ХП. Стеатореята е признак на напреднало заболяване и се среща след редуция на панкреасната липаза до под 10% от нормалната секреция. При продължителен ход на ХП може да се развие захарен диабет, който се класифицира като тип 3с според Американската диабетна

асоциация и се характеризира с деструкция на инсулин- и на глюкагон-продуциращите клетки. Диабетният статус е лабилен поради едновременно наличие и на глюкагонов дефицит, което предизвиква хипогликемични състояния.

При пациентите с ХП има повишен риск за развитие на панкреасен рак. Метаанализ показва, че в сравнение с контролите при пациентите с ХП има 13 пъти повишен риск за панкреасен рак [16]. В голямо мултицентрово проучване, включващо 2015 пациенти с ХП в 6 страни (Швейцария, Германия, Италия, Швеция, Дания и САЩ), смъртността на 10-ата година е 30% и 55% на 20-ата година от диагнозата. Средната преживяемост при пациентите с ХП е 15-20 години след диагностицирането. По-голяма е преживяемостта на пациентите с идиопатичен ХП с ранно начало.

Диагноза на ХП

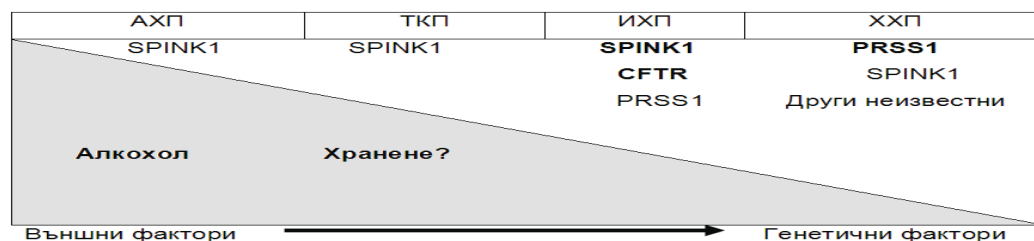
Диагнозата се базира на клиничната симптоматика, образните методи за оценка на панкреасната структура и оценката на панкреасната функция.

Серумни параметри

При пациенти с изявена болкова симптоматика се определят нивата на панкреасните ензими, за да се идентифицира острият епизод на заболяването. При пациенти без остри атаки може да има редуцирани нива на серумен трипсиноген, липаза или амилаза. Чувствителността на тези тестове е ниска – под 60%. Полезно е изследването на някои маркери за малнутриция: хемоглобин, преалбумин, ретинол-свързващ протеин, витамин D, витамин E, магнезий, цинк.

Образни методи

Най-често използваните образни диагностични техники са трансабдоминалната ехография и компютърна томография (КТ), докато ендоскопският ултразвек (УЗ) и магниторезонансната холангиопанкреатография (МРХПГ) се прилагат в специализираните центрове.



Фиг. 1. Влияние на различни външни и генетични фактори в патогенезата на ХП. АХП (алкохолен ХП); ТКП (тропичен калцифициращ П); ИХП (идиопатичен ХП); ХХП (хередитарен ХП)

Обзорната графия почти е загубила мястото си в модерния диагностичен алгоритъм.

Абдоминалната ехография е сравнително евтин първоначален метод, полезен за бърза и надеждна диагностика. Откриват се промени в панкреасния канал, калцификати, кисти, както и други усложнения – дуоденална или стомашна дистензия, дилатация на жлъчни канали. При изразен метеоризъм или чревна пареза изобразяването е затруднено и прави процедурата силно зависима от опита на изследващия.

Ендоскопската ретроградна холангиопанкреатография (ЕРХП) е златен стандарт за диагностика на ХП. Откриват се промените в каналчестата система – дилатации, стенози и аномалии в страничните клонове.

Ендоскопски ултразвук. Ролята му за ранни стадии на ХП не е добре дефинирана. Ендоскопската ехография дава възможност за изобразяване с висока резолюция, детерминиращо изменения както в паренхимата, така и в дукталната система на жлезата, които са недоловими с други образни методи. Ехоендоскопската диагностика на ХП се базира на количествени и качествени паренхимни и дуктални критерии. Добре известна е публикуваната през 2009 г. от Rosemont класификация на ХП, в която са включени големи и малки паренхимни и дуктални промени. Паренхимните изменения се базират на 4 типични находки: хиперехогенни фокуси; лобулираност (със или без образ тип „пчелна пита“); кисти; хиперехогенни повлекла (със или без акустична сянка). Дукталните промени включват: калкули; дилатация на главния панкреасен канал (MPD); неравен контур на MPD; хиперехогенни стени на MPD; дилатирани странични разклонения на MPD. Наличните критерии в комбинации водят до поставяне на диагнозата ХП с варираща степен на сигурност (както следва: съответни на ХП, предполагащи ХП и неопределящи ХП). Предложени са 7 EUS критерия за ранен панкреатит (5 паренхимни и 2 дуктални промени): 1) лобулираност с образ тип „пчелна пита“; 2) лобулираност без образ тип „пчелна пита“; 3) хиперехогенни фокуси без акустична сянка; 4) хиперехогенни повлекла; 5) кисти; 6) дилатирани странични разклонения и 7) хиперехогенни стени/контури на главния панкреасен канал. Повече от два от седемте критерия, включващи един от 1) до 4), които отразяват фиброзните промени в панкреасния паренхим, се считат за достатъчни EUS находки за ранен ХП.

МРХП представлява неинвазивна алтернатива на ЕРХП. Полезна е при пациенти с висок риск за развитие на пост-ЕРХП панкреатит.

От образните техники в последните години е нараснала диагностичната стойност на **секре-**

тин-усилената МРХП (S-MRCP). Според обема на дуоденалното изпълване се преценява екзокринната функция на панкреаса. Чувствителността на метода за определяне на екзокринна панкреасна недостатъчност (EPI) е до 92%, специфичността – 75%. Пациенти с ранен ХП могат да имат напълно нормален резултат от конвенционално МР/МРХПГ изследване и само секретиновата стимулация може да покаже дискретните промени в панкреасната каналчеста система. Методиката се базира на следните принципи: интравенозното приложение на секретин стимулира секрецията на панкреасен сок и бикарбонати, изпълвайки панкреасния канал и страничните му разклонения. При S-MRCP двуизмерното МР изследване се повтаря на всеки 30 секунди за първите 10 минути след интравенозното приложение на човешки секретин в доза 0.2 mcg/kg. Пре- и постсекретиновите образи се сравняват по отношение на промени в главния панкреасен канал, страничните разклонения, функцията на сфинктера на Оди и изпълването на дуоденума. Оценката на панкреасната функция при S-MRCP се базира на изпълването на каналчестата система, което се дефинира като нормално при изпълване на каналите (около 1 mm) след секретинова стимулация и след това възстановяване на диаметъра им до изходна стойност (10 минути след секретиновата инжекция). При здрави лица панкреасният сок бързо изпълва периампуларния дуоденум, след което изпълва и разтяга булбус дуодени и впоследствие genu superior. За разлика от това при пациентите с ХП се наблюдава забавено постъпване на панкреасен сок в дуоденума и изпълване на последния. Ектазия на страничните разклонения, лекостепенна дуктална дилатация и мурални дуктални абнормности са патогномонични находки при ранен стадий на хроничен панкреатит.

Функционални изследвания

Секретин-церулеиновият тест е златен стандарт за откриване на екзокринната панкреасна недостатъчност. Изследването е налично само във високоспециализирани центрове и протоколът за осъществяването му не е стандартизиран. Тестът отнема време и е некомфортен за пациентите. Развити са по-малко инвазивни алтернативи като фекална еластаза, липаза или химотрипсин, панкреолаурилов тест, РАВА тест, различни дихателни тестове с радиобелязани панкреасни субстрати. Изследването на **фекалната еластаза** представлява скринингов тест. Стойност **под 200 µg/g** е диагностична

за панкреасна екзокринна недостатъчност, но според последните Европейски ръководства за диагностична се приема стойност **под 100 µg/g**. При леките или умерени случаи на панкреасна недостатъчност чувствителността на тези тестове е неадекватна [17].

Няма универсално приет диагностичен златен стандарт за ранен ХП.

Количествен анализ на фекални масти е златен стандарт за диагностика на ПЕН (панкреасна екзокринна недостатъчност).

Коефициентът на мастна абсорбция (CFA) представлява настоящ стандарт за ефикасност на ензимната терапия въпреки трудното му приложение в ежедневната клинична практика.

Дихателният тест с ¹³C смесени ТГ е неинвазивен и надежден метод за диагностика на ПЕН, както и за оценяване на ефикасността на ензимната заместителна терапия. Съобщава се за диагностична точност на теста и при скъсяване на времето на теста от 6 h на 4 h (88% чувств., 94% специф.) [18].

АВТОИМУНЕН ПАНКРЕАТИТ

Автоимунният панкреатит (АИП) е относително рядка, несвързана с алкохол, форма на ХП, която се характеризира със: 1) повишени нива на серумния гамаглобулин (предимно IgG4); 2) наличие на автоантитела (антинуклеарни, антилактоферини, антикарбохидратанхидразни, ревматоиден фактор); 3) панкреасна фиброза с лимфоцитна инфилтрация и липса на панкреасни калцификати; 4) асоциация с други автоимунни заболявания; 5) отговор на стероидна терапия. За разлика от повечето автоимунни заболявания АИП доминира при мъжкия пол, съотношението мъже:жени е 2:1. Началото на болестта е в шестата и седмата декада.

Хистопатологичните находки включват плътна инфилтрация от Т-лимфоцити, IgG4-положителни плазмени клетки, спираловидна фиброза и облитериращ флебит в панкреаса; тази форма се нарича **лимфоплазмоцитен склерозиращ панкреатит**. Описан е и друг подтип на АИП с различни хистологични находки, наречен **идиопатичен дукталноцентричен панкреатит**, по-широко разпространен в Европа и Съединените щати. През 2011 г. по време на 14-ия конгрес на Интернационалната асоциация по панкреатология, във Фукуока, Япония, са предложени интернационални консенсусни диагностични критерии за АИП, според които АИП е класифициран в два подтипа: **тип 1**, свързан с IgG4 (лимфоплаз-

моцитен склерозиращ панкреатит), и **тип 2** – с гранулоцитна епителна лезия (идиопатичен дукталноцентричен ХП). Използвани са пет основни характеристики: изобразяване на панкреасния паренхим и каналите; серология; друго органично участие; панкреасна хистология; и критерий за отговор на стероидна терапия. На табл. 1 са отразени основните отличия на двете форми на автоимунния панкреатит.

Таблица 1. Сравнение между лимфоплазмоцитен склерозиращ панкреатит и идиопатичен дукталноцентричен панкреатит

	Лимфоплазмоцитен склерозиращ (АИП)	Идиопатичен дукталноцентричен панкреатит
Възраст при диагнозата	7-а декада	5-а декада
Пол (мъже)	75%	50%
Повишени IgG4	~66%	~25%
Включ. на др. органи	50%	Не (IBD до 1/4)
Отговор на КС	~ 100%	~100%
Риск за релапс	20-60%	<10%
Асоциация с IgG4-свързани заболявания	да	не

Преди започване на лечението от първостепенно значение е да се разграничи АИП от рак на панкреаса. Обструктивната жълтеница поради стеноза на холедоха при рак на панкреаса обикновено прогресира постоянно, докато жълтеницата при АИП при IgG4-свързано склерозиращо заболяване понякога флукутира или в редки случаи се подобрява спонтанно. Повишени серумни нива на IgG4 (> 135 mg/dl) са наблюдавани при над 90% от пациентите с АИП. Това е най-чувствителен и специфичен диагностичен тест за тип I АИП с 95% чувствителност, 97% специфичност и 97% точност за дискриминация от рак на панкреаса. Участие на други органи, като двустранен оток на слюнчените жлези, ретроперитонеална фиброза и хилусен или интрахепатален склерозиращ холангит, е много показателно за АИП, а не за рак на панкреаса.

Разграничаването чрез КТ и МР се базира на следните параметри: дифузно или фокално увеличение на панкреаса; перипанкреасен, подобно на капсула, ръб; повишаване в късната фаза на контрастното усилване и абнормен сигнал на интензитет на МР. Дифузното увеличение на пан-

креаса и т. нар. образ на „кренвириш“ са типична находка при АИП и рядко се наблюдават при рак на панкреаса. Тъй като фибровъзпалителните промени включват перипанкреасната мастна тъкан, ограждащият ръб, наподобяващ капсула, е специфичен белег при АИП.

Отличителен белег на ЕРХП при пациенти с автоимунен панкреатит е дифузното или сегментно атенюиране на панкреасния канал, за разлика от сегментните стенози, които се срещат при аденокарцином на панкреаса. Наличието на дълга мономорфна стеноза на вълнообразния жлъчен канал е показателно за АИП, докато подобна на лента структура, във форма на окастрено дърво, най-често се среща при първичен склерозиращ холангит.

При ендоскопската ехография най-често срещаната находка е дифузно или фокално увеличение на панкреаса, нехомогенен ехопризнак, калцификация. Под ехоендоскопски контрол тънкоиглената аспирация или соге биопсията на панкреаса могат да помогнат за диагностика на заболяването. Въпреки това, този подход се е оказал недостатъчен за осигуряване на окончателна диагноза на АИП поради малкия размер на пробата и не е валидиран в по-големи проучвания.

През 2015 г. учени от Mayo Clinic подчертават недостатъците на сегашната система за класифициране и предлагат да няма субкласифициране на автоимунния панкреатит. Като автоимунен панкреатит да се приеме само лимфоцитният склерозиращ панкреатит, а идиопатичният дукталноцентричен панкреатит да бъде отделна форма панкреатит, която отговаря на кортикостероидна терапия [19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последните години се отбелязва значим напредък в ендоскопските техники, в идентифицирането на нови генетични фактори и в по-задълбоченото разбиране на патобиологията на ХП. Увеличават се съобщенията за автоимунен панкреатит в медицинската литература. Ранната диагностика с използването на съвременните диагностични методи и прилагането на индивидуален терапевтичен план играят значителна роля за хода на заболяването и целят осигуряване на по-добро качество на живот на пациентите с ХП.

Библиография

1. Levy P, Dominguez-Munoz E, Imrie C et al. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J* 2014;2:345-354.

2. Gardner TB, Kennedy AT, Gelrud A et al. Chronic pancreatitis and its effect on employment and health care experience: results of a prospective American multicenter study. *Pancreas* 2010;39:498-501.

3. Cote GA, Yadav D, Slivka A et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:266-273.

4. Balakrishnan V, Unnikrishnan AG, Thomas V et al. Chronic pancreatitis. A prospective nationwide study of 1086 subjects from India. *JOP* 2008;9:593-600.

5. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM et al. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;149:1490-1500.

6. Ahmed AU, Issa Y, Hagenaaars JC et al. Risk of Recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:738-46.

7. Whitcomb D, LaRush J, Krasinskas A et al. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat Gen* 2012;44:1349-1354.

8. Balakrishnan V, Nair P, Radhakrishnan L et al. Tropical pancreatitis - a distinct entity, or merely a type of chronic pancreatitis? *Indian J Gastroenterol* 2006;25:74-81.

9. Lowenfels AB, Maisonneuve P. Risk factors for pancreatic cancer. *L Cell Biochem* 2005;95:649-656.

10. Whitcomb DC. Genetic polymorphisms in alcoholic pancreatitis. *Dig Dis* 2005;23:247-254.

11. Apte MV, Pirola RC, Wilson JS. Molecular mechanisms of alcoholic pancreatitis. *Dig Dis*. 2005;23:232-40.

12. Chandak GR, Idris MM, Reddy DN et al. Mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (PSTI/SPINK1) rather than the cationic trypsinogen gene (PRSS1) are significantly associated with tropical calcific pancreatitis. *J Med Genet* 2002;39:347-351.

13. Ko SB, Azuma S, Yoshikawa T et al. Molecular mechanisms of pancreatic stone formation in chronic pancreatitis. *Front Physiol* 2012;3:415.

14. Witt H, Beer S, Rosendahl J et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nature Genetics* 2013;45:1216-1220.

15. Mullhaupt B, Truninger K, Ammann R. Impact of etiology on the painful early stage of chronic pancreatitis: a long-term prospective study. *Z. Gastroenterol* 2005;43:1293-1301.

16. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM et al. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:349-358.

17. Löhner, J-M. Clinical and laboratory diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreapedia* 2016 DOI: 10.3998/panc.2016.14.

18. Keller J, et al. Sensitivity and specificity of an abbreviated 13C-mixed triglyceride breath test for measurement of pancreatic exocrine function. *United European Gastroenterol J*. 2014; 2:288-294.

19. Hart PA, et al. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis *Gastroenterol* 2015;149:39-51.

20. Madhani K, Farrell J et al. Autoimmune Pancreatitis: An Update on Diagnosis and Management. *Gastroenterology Clinics of North America* 2016;45:29-43.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Л. Танкова
Клиничен център по гастроентерология
Клиника по гастроентерология
УМБАЛ "Царица Йоанна" – ИСУЛ
Медицински университет
ул. "Бяло море" № 8
1527 София