

Лечение аутоиммунного панкреатита у английского коккер-спаниеля

Е.Б. Рябова, ветеринарный врач — гастроэнтеролог (info@vetson.ru).

Ветеринарная клиника «Dr. Vetson» (117648, РФ, г. Москва, Балаклавский проспект, д. 9).

Аутоиммунный панкреатит (АИП) является малоизученной патологией в ветеринарии, что обусловлено небольшой распространенностью в РФ породы английский коккер-спаниель, а также отсутствием специфической диагностики заболевания. В медицине человека инцидентность заболевания также невысока. Основное отличие лечения АИП от терапии панкреатита неиммунной природы — применение препаратов-иммуносупрессоров. Главный ориентир в оценке эффективности выбранной терапии — положительный клинический ответ на использование препаратов данной группы.

Ключевые слова: панкреатит, аутоиммунный панкреатит, видоспецифическая липаза, иммуноглобулины, кортикостероиды, собака, английский коккер-спаниель.

Treatment of autoimmune pancreatitis in English Cocker Spaniel dog

E.B. Ryabova, veterinary gastroenterologist (info@vetson.ru).

Veterinary clinic «Dr. Vetson» (9, Balaklavski road, Moscow, RF, 117648).

Autoimmune pancreatitis (AIP) is a poorly studied pathology in veterinary medicine, which is due to the low prevalence of the English Cocker Spaniel breed in the Russian Federation, as well as the lack of specific diagnosis of the disease. In human medicine, the incidence of the disease is also low. The principal difference between the treatment of AIP and the treatment of pancreatitis of a non-immune nature is the use of immunosuppressive drugs. The main guideline in evaluating the effectiveness of the chosen therapy is a positive clinical response to the use of drugs of this group.

Key words: pancreatitis, autoimmune pancreatitis, dog pancreas-specific lipase, immunoglobulins, glucocorticosteroids, English Cocker Spaniel dog.

Сокращения: АИП — аутоиммунный панкреатит, ГКС — глюкокортикостероиды, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИФА — иммуноферментный анализ, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПД — полидипсия, ПУ — полиурия, ПЦР — полимеразная цепная реакция, УЗИ — ультразвуковое исследование, cPLI — canis Pancreatic Lipase Immunoreactivity (видоспецифическая липаза собак).

Введение

Панкреатит — воспаление поджелудочной железы — может протекать остро и хронически, иметь септический и асептический характер.

К провоцирующим факторам относят эндокринопатию (синдром Кушинга, сахарный диабет), гиперпаратиреоз, высокое содержание кальция в крови (например, вследствие отравления препаратами кальция), применение некоторых лекарственных средств (фенобарбитал, азатиоприн и др.), а также резкое введение в рацион компонента значительно повышенной жирности.

Впервые клинический случай АИП у людей описал немецкий врач-хирург И. Микулич с коллегами в 1892 году. С развитием иммунологии АИП включили в класс IgG4-ассоциированных заболеваний [1].

В качестве этиологического фактора АИП рассматривают активацию лимфоцитов под воздействием IgG4, который в норме является одним из самых малочисленных иммуноглобулинов класса G, и проявляет как про-, так и противовоспалительную активность. Воспалительный процесс, вызванный активированными IgG4-положительными лейкоцитами, носит локальный или диффузный характер и обусловлен выраженной инфильтрацией лимфоцитами и плазмощитами с последующей активацией их в фибробласты и формированием очагового фиброза [1].

В соответствии с международным критериями (ICDC) данная форма заболевания относится к АИП 1-го типа, в то время как для АИП 2-го типа характерна нейтрофильная инфильтрация протоков поджелудочной железы, но без инфильтрации IgG4 секретирующими плазматическими клетками и без увеличения содержания IgG4 в сыворотке крови.

Специфический тест, указывающий на развитие АИП, не разработан.

У людей диагноз основан на результатах определения содержания IgG4 в крови. Однако из-за высокой стоимости данного исследования первично ориентируются на значения общего IgG (менее специфичный тест). Только на основании моноповышения IgG/IgG4 диагноз поставить нельзя. «Золотым стандартом» является иммуногистохи-

мическое исследование образца поджелудочной железы. Также отмечена взаимосвязь аутоиммунного и инфекционного факторов. При АИП выявлены антитела к белкам *Helicobacter pilori*, что позволяет предположить участие хеликобактериоза в патогенезе данного заболевания [2].

В ветеринарной медицине диагностика основывается на комплексе исследований: выявлении структурных изменений поджелудочной железы в ходе УЗИ, гистологического анализа органа, КТ, МРТ (при незначительных изменениях исключать наличие патологии нельзя). Также важным ориентиром служит уровень Spes cPL, ранее cPLI. В отличие от ферментативных методов, когда учитывается неизбирательная активность липаз, то есть независимо от их клеточного происхождения (например, липаза двенадцатиперстной кишки), определение уровня Spes cPL является специфичным тестом, указывающим на панкреатит [3].

В книге Кембриджского университета по иммуноопосредованным заболеваниям гистологические изменения поджелудочной железы при АИП у английских коккер-спаниелей описаны как значительно отличающиеся от изменений, выявленных у собак других пород, а именно: разрушение и уплотнение протоков поджелудочной железы, внутридольковый фиброз, скопление околопротоковых и околовенных лимфоцитарных агрегатов. Главное отличие заболевания — повышение содержания IgG4 в плазматических клетках поджелудочной железы и других пораженных органах [4].

У английских коккер-спаниелей с клиническими симптомами панкреатита часто встречаются такие сопутствующие аутоиммунные нарушения, как сухой кератоконъюнктивит и гломерулонефрит, иммуноопосредованная анемия.

Важно отметить, что данные нарушения присутствуют и у людей с АИП 1-го типа, являющимся одним из звеньев стероид-зависимого полиорганного синдрома, получившего название IgG4-RD (синдром IgG4-связанной патологии). У людей IgG4-RD может поражать один или несколько органов, наиболее частым симптомом является панкреатит [4].

В ходе исследования изучали сходство и различия в синдроме IgG4-связанной патологии у людей и собак. Были получены масштабные данные по проявлениям АИП у собак породы английский коккер-спаниель, где отмечалась роль генетической предрасположенности к заболеванию: АИП носит аутосомно-рецессивный характер. Частота дефектного гена у данной породы составляет 10 %.

Была выявлена выраженная связь заболевания с окрасом шерсти — так, у собак с окрасом голубой чалый патологию регистрировали чаще, а концентрация IgG4 в сыворотке оказывалась выше. В ходе работы безуспешно предпринимались попытки разработать вариант ИФА, способный количественно определять IgG4 в сыворотке крови. Поэтому концентрацию IgG4 оценивали с

помощью набора для ИФА. У пациентов с клиническими проявлениями более чем в одном органе концентрация иммуноглобулинов в сыворотке была значительно выше, чем у пациентов с проявлением только в поджелудочной железе [4].

Для подтверждения диагноза АИП назначают пробную терапию ГКС под врачебным контролем, чтобы оценить терапевтический эффект. В медицине человека положительным ответом также считают снижение содержания сывороточного IgG4/ IgG.

У человека стероиды являются средствами первой линии для индукции ремиссии АИП, за исключением тех случаев, когда имеются противопоказания к применению препаратов данного вида [5].

Стартовая дозировка преднизолона составляет 0,6...1 мг/кг /сутки, продолжительность лечения до ремиссии — обычно 12 недель. Дозировку препарата корректируют каждые 1...2 недели со снижением дозы на 10...25 %. Вероятность рецидива оценивают по крайне высокому содержанию сывороточного IgG4 до начала лечения, сохранению высоких уровней после начала стероидной терапии, а также широкой мультиорганной вовлеченности в процесс [5].

Исследования в медицине человека показали, что будесонид так же эффективен, как системные ГКС, отличаясь при этом лучшей переносимостью и меньшим влиянием на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему. Будесонид является первым топическим кортикостероидом, имеющим сродство к глюкокортикоидным рецепторам приблизительно в 8, 15 и 195 раз больше, чем у дексаметазона, преднизолона и гидрокортизона, соответственно. Кроме того, будесонид почти не всасывается из кишечника, характеризуется низкой биодоступностью (не более 10 % по сравнению с таковой преднизолона и гидрокортизона) и быстрым пресистемным метаболизмом. Последнее обеспечивает отсутствие токсичных метаболитов в крови после первого прохождения препарата через печень [6].

Описание клинического случая

Данные анамнеза. Пациент — кастрированная самка породы английский коккер-спаниель по кличке Миша, возраст 2 года.

Собаку наблюдали в другой клинике по поводу периодически возобновляющихся абдоминальных болей, рвоты, диареи. Рацион: сухой корм Роял Канин для коккер-спаниелей, Роял Канин для чувствительного пищеварения, Роял Канин гастроинтестинал. При переводе на любые другие корма линейки наблюдали рецидивы симптомов нарушения функции ЖКТ. Владелец отмечал желание собаки есть траву, фекалии.

В указанной клинике была проведена превентивная обработка противопаразитарным препаратом каниквантел в течение трех дней подряд. По ректальному мазку был выявлен *Clostridium perfringens* — представитель условно-патогенной микрофлоры, при этом анализ на *Campilobacterios* spp, *Campilobacterios jejuni* был отрицательным. В ранее выполненных общеклинических анализах крови отмечена стойкая эозинофилия; в биохимических (проведен двукратно) — диагностически значимых отклонений не обнаружено.

Собака получала антибактериальный препарат синулокс в дозе 12,5 мг/кг 2 раза/сутки двумя курсами 10 и 14 дней. Наступило временное улучшение общего состояния. Была проведена диагностическая гастродуоденоскопия, гистологически подтвержден лимфоцитарно-плазмоцитарный гастродуоденит.

На прием к автору статьи владельца собаки обратились с жалобами на абдоминальную боль у их питомца (поза «молящейся собаки»), гипорексию (более выраженную в утреннее время суток), многократную рвоту, сметанообразную диарею с фекалиями зеленовато-коричневого цвета в течение 3-х дней, потерю массы тела. На момент обращения собака получала терапию в виде фосфалюгеля, фамотидина и анальгина по рекомендациям врача вышеупомянутой клиники.

При осмотре выявлено следующее: температура, пульс, дыхание — в норме; видимые слизистые оболочки бледно-розовые, влажные; умеренная абдоминальная боль в области эпигастрия, кожные покровы без признаков эритемы, упитанность ниже средней (по шкале BCS 2/5).

Диагностические исследования. УЗИ брюшной полости выявило признаки гастроэнтеропатии в виде умеренного утолщения и повышения эхогенности стенок желудка и 12-перстной кишки (рис. 1, 2), умеренно выраженной лимфангиоэктазии, лимфаденопатии, панкреопатии в виде повышения эхогенности паренхимы поджелудочной железы и окружающих тканей.

По анализам крови отмечено повышение уровня сРЛ до 341,2 (норма 0...200).

При исследовании кала по профилю «внутренние паразиты», включая лямблиоз (посредством ПЦР), был получен отрицательный результат. Сопутствующие бактериальные заболевания исключили.

Диагноз. Лимфоцитарно — плазмоцитарный гастродуоденит.

Лечение. Терапию расширили путем добавления преднизолона в дозе 1мг/кг/сутки, омепразола в дозе 1 мг/кг 2 раза/сутки, маропитанта в дозе 1мг/кг п/к 1 раз/сутки, спазмалгона в дозе 20 мг /кг в/м 2 раза/сутки. Далее добавление инфузионной терапии раствором стерофундин с лидокаином ИПС 40мкг/кг/мин.



Рис. 1. Проведение УЗИ органов брюшной полости английскому коккер-спаниэлю
Ultrasound examination of the English Cocker Spaniel abdomen



Рис. 2. Двенадцатиперстная кишка с УЗ признаками лимфангиоэктазии, повышение эхогенности левой доли поджелудочной железы
Duodenum with ultrasound signs of lymphangiectasia, increased echogenicity of the left lobe of the pancreas

Пациент был переведен на диету на основе гидролизированных белков (Роял Канин линии гипоаллердженик).

Выраженного ответа на симптоматическую терапию не получено.

Учитывая возраст, породу, симптомы и результат анализа на сРЛ приняли решение о повышении дозы преднизолона до 2 мг/кг/сутки.

Через 7 дней признаки нарушения функции ЖКТ полностью купировались, но развился побочный эффект от применения ГКС в виде полиурии и полидипсии.

Дозировка преднизолона была снижена до 1,5 мг/кг /сутки, признаки ПУ и ПД купировались.

Собака набрала свою идеальную физиологическую массу, аппетит полностью нормализовался, вынужденных поз больше не наблюдалось. Через 2 недели дозировка была снижена до 0,75 мг/кг/сутки, кал при этом стал кашицеобразным. Дозу препарата снова повысили до 1 мг/кг/сутки, консистенция кала нормализовалась, но снова развилась ПД.

Было принято решение о переводе пациента на препарат группы топических глюкокортикоидов будесонид в дозе 0,125 мг/кг/сутки с постепенной отменой преднизолона по 25 % каждые 10 дней.

В ходе контроля показателей биохимического и общеклинического анализов крови каких-либо отклонений от референсных значений выявлено не было.

При попытках постепенно снизить кратность приема будесонида возобновлялась утренняя гипоксия и послабление стула. Было рекомендовано продолжить давать пациенту будесонид в дозировке 0,125 мг/кг /сутки в течение трех месяцев. На момент написания статьи пациент получает диету на основе гидролизованного белка, будесонид в дозе 0,125 мг/кг/1 раз в 2 дня. Клинические жалобы отсутствуют, отмечается стойкая ремиссия по заболеванию в течение 4-х месяцев.

Результаты лечения. Купирование абдоминальной боли, рвоты, нормализация аппетита, массы тела и консистенции стула.

Заключение

Данная патология встречается редко в связи с малой распространенностью породы английский коккер-спаниель.

Приведенный клинический случай демонстрирует ограниченность возможностей лабораторных методов исследования для постановки диагноза АИП. Методом выбора является пробное назначение препаратов группы глюкокортикоидов и оценки ответной терапии в случае отсутствия положительной динамики на проведение симптоматической терапии панкреатита. Необходимо индивидуально титровать дозировку кортикостероидов. Для введения в продолжительную ремиссию без системных побочных эффектов хороший ответ дал топический кортикостероид будесонид.

Конфликт интересов

Автор статьи не имеет финансовых или личных отношений с другими лицами или организациями,

которые могли бы повлиять на достоверность или содержание этой работы.

Библиография

1. Черепнин, М.А. IgG4-ассоциированный панкреатит — трудности диагностики и лечения / М.А. Черепнин, Е.В. Серова, С.И. Бердников, Е.В. Чупраков, Ю.Б. Говорина // Лечащий врач. — 2021. — №2 (24). — С. 35-37.
2. Охлобыстин, А.В. Трудности диагностики аутоиммунного панкреатита. Современные подходы к лечению / А.В. Охлобыстин // РМЖ. — 2015. — №21. — С. 1281-1286.
3. Vetunion. Рекомендации по биохимическому исследованию крови. Липаза панкреатическая (собаки). Режим доступа: <https://vetunion.ru/lab/analysis/bioximicheskie-issledovaniya-krovi/lipaza-pankreaticheskaya-sobaki-idexx/>.
4. Coddou, M. Chronic Inflammatory Disease in the Pancreas, Kidney and Salivary Glands of Cocker Spaniels and Dogs of Other Breeds Show Similar Histological Features to Human IgG4-related Disease - PubMed (may 2020). Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32505237/>.
5. Гриневич, В.Б. Аутоиммунный панкреатит: известное о неизвестном / В.Б. Гриневич. Режим доступа: Аутоиммунный панкреатит (congress-ph.ru)
6. Князев О.В., Роль системных и топических кортикостероидов в терапии язвенных колитов/ О.В. Князев, А.В. Каграманова, Н.А. Фадеева // РМЖ. — 2016. — №11. — С. 697-702.

References

1. Cherepnin M.A., Serova E.V., Berdnikov S.I., Chuprakov E.V., Govorina Yu.B., IgG4-associated pancreatitis — difficulties in diagnosis and treatment, *Lechashhij vrach*, 2021, No.2 (24), pp. 35-37.
2. Oxloby`stin A.V., Trudnosti diagnostiki autoimmunnogo pankreatita. Sovremenny`e podhody` k lecheniyu [Difficulties in diagnosing autoimmune pancreatitis. Modern approaches to treatment], *RMZh*, 2015, No. 21, pp. 1281-1286.
3. Vetunion. *Rekomendacii po bioximicheskomu issledovaniyu krovi. Lipaza pankreaticheskaya (sobaki)* [Recommendations for biochemical blood testing. Pancreatic lipase (dogs)], Access mode: <https://vetunion.ru/lab/analysis/bioximicheskie-issledovaniya-krovi/lipaza-pankreaticheskaya-sobaki-idexx/>.
4. Coddou, M. Constantino-Casas F., Scase T., Day M.J., Blacklaws B., Watson P.J., *Chronic Inflammatory Disease in the Pancreas, Kidney and Salivary Glands of Cocker Spaniels and Dogs of Other Breeds Show Similar Histological Features to Human IgG4-related Disease*, PubMed (may 2020). Access mode: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32505237/>.
5. Grinevich, V.B. *Autoimmunny`j pankreatit: izvestnoe o neizvestnom* [Autoimmune pancreatitis: known about unknown], Access mode: Аутоиммунный панкреатит (congress-ph.ru).
6. Knyazev O.V., Kagramanova A.V., Fadeeva N.A., Rol` sistemny`x i topicheskix kortikosteroidov v terapii yazvenny`x kolitov [The role of systemic and topical corticosteroids in the treatment of ulcerative colitis], *RMZh*, 2016, No. 11, pp. 697-702.